

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrarosa 6,5 mg песар

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки песар съдържа 6,5 mg прастерон (prasterone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Песар

Бял до почти бял, куршумообразен песар с приблизителна дължина 28 mm и диаметър 9 mm в най-широкия му край.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Intrarosa е показан за лечение на умерени до тежки симптоми на вулварна и вагинална атрофия при жени в постменопауза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 6,5 mg прастерон (един песар), прилаган веднъж дневно, преди лягане.

За лечение на постменопаузални симптоми Intrarosa трябва да се започне само при симптоми, които оказват неблагоприятно влияние върху качеството на живот. Във всички случаи трябва да се прави внимателна преценка на рисковете и ползите най-малко на всеки 6 месеца и лечението с Intrarosa да продължи само докато ползите превишават рисковете.

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приложи веднага щом пациентката си спомни за това. Ако следващата доза трябва да се приложи след по-малко от 8 часа, пациентката трябва да прескочи пропуснатия песар. Не трябва да се прилагат два песара за компенсиране на пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при жени в старческа възраст.

Пациентки с бъбречно и/или чернодробно увреждане

Тъй като Intrarosa действа локално във влагалището, не е необходима корекция на дозата при жени в постменопауза, които имат бъбречно или чернодробно увреждане или всяка друга системна аномалия или заболяване.

Педиатрична популация

Intrarosa няма приложение при момичета от никоя възрастова група за показанието вулварна и вагинална атрофия, дължаща се на менопауза.

Начин на приложение

Вагинално приложение

Intrarosa може да се постави във влагалището с пръст или с апликатор, предоставен в опаковката.

Песарът трябва да се постави във влагалището дотам, докдето може спокойно да влезе без сила.

Ако се поставя с апликатор, следва да се спазват следните стъпки:

1. Преди употреба апликаторът трябва да се активира (чрез изтегляне на буталото).
2. Плоският край на песара трябва да се постави в отворения край на активирания апликатор.
3. Апликаторът трябва да се постави във влагалището дотам, докдето може спокойно да влезе без сила.
4. Буталото на апликатора трябва да се натисне, за да се освободи песарът.
5. След това апликаторът трябва да се извади и разглоби, а двете му части да се изплакнат за 30 секунди под течаща вода, след което да се избършат с хартиена кърпа и да се сглобяват отново. Апликаторът трябва да се съхранява на чисто място до следващата употреба.
6. Всеки апликатор трябва да се изхвърли след едноседмична употреба (предоставени са два допълнителни апликатора).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към помощното вещество, изброени в точка 6.1;
- Недигностицирано генитално кървене;
- Известен, прекаран в миналото или подозиран рак на гърдата;
- Известни или подозирани злокачествени естроген-зависими тумори (напр. рак на ендометриума);
- Нелекувана ендометриална хиперплазия;
- Остро заболяване на черния дроб или анамнеза за чернодробно заболяване, при което чернодробните функционални показатели не са се нормализирали;
- Предходна или настояща венозна тромбоемболия (ВТЕ) (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия);
- Известни тромбофилни нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин, вж. точка 4.4);
- Активно или прекарано наскоро артериално тромбоемболично заболяване (напр. стенокардия, инфаркт на миокарда);
- Порфирия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на постменопаузални симптоми Intrarosa трябва да се започне само за симптоми, които оказват неблагоприятно влияние върху качеството на живот. Във всички случаи трябва да се прави внимателна преоценка на рисковете и ползите най-малко на всеки 6 месеца и лечението с Intrarosa да продължи до тогава, докато ползата превишава риска, след обсъждане с лекаря.

Медицински преглед/проследяване

Преди започване на лечението с Intrarosa трябва да се снесе пълна лична и семейна анамнеза. Анамнезата, заедно с противопоказанията и специалните предупреждения и предпазни мерки за употреба трябва да насочват физикалния преглед (включително на тазовите органи и млечните жлези) в съответствие с решението на лекаря. По време на лечението се препоръчват периодични прегледи, чиято честота и естество са адаптирани според конкретната жена. Жените трябва да бъдат посъветвани за какви промени в гърдите трябва да съобщят на лекаря или медицинската сестра (вж. „Рак на гърдата“ по-долу). Изследванията, включително цитонамазки (РАР тестове) и измерване на кръвното налягане, трябва да се правят в съответствие с приетите понастоящем скринингови практики, модифицирани според клиничните нужди на пациентката.

Състояния, изискващи наблюдение

- Пациентката трябва да бъде наблюдавана внимателно, ако е налице някое от следните състояния, те са възникнали в миналото и/или са се влошили по време на бременност или предишно хормонално лечение. Трябва да се има предвид, че тези състояния може да рецидивират или да се влошат по време на лечението с Intrarosa, а именно:
 - Лейомиома (фиброми на матката) или ендометриоза
 - Рискови фактори за тромбоемболични нарушения (вж. по-долу)
 - Рискови фактори за естроген-зависими тумори, напр. наследственост от първа степен за рак на гърдата
 - Хипертония
 - Чернодробни нарушения (напр. аденом на черния дроб)
 - Захарен диабет със или без засягане на кръвоносните съдове
 - Холелитиаза
 - Мигрена или (силно) главоболие
 - Системен лупус еритематодес
 - Анамнестични данни за хиперплазия на ендометриума (вж. по-долу)
 - Епилепсия
 - Астма
 - Отосклероза

Причини за незабавно спиране на терапията

Терапията трябва да се преустанови, в случай че бъде установено противопоказание и в следната ситуация:

- Жълтеница или влошаване на чернодробната функция
- Значително повишаване на кръвното налягане
- Новопоявило се мигреноподобно главоболие
- Бременност.

Хиперплазия и карцином на ендометриума

- Естрогенът е метаболит на прастерона. При жени с интактна матка рискът от хиперплазия и карцином на ендометриума се увеличава при прилагане на екзогенни естрогени за продължителни периоди от време. По време на клиничните проучвания не са съобщавани случаи на хиперплазия на ендометриума при жени, лекувани в продължение на 52 седмици. Intrarosa не е проучен при жени с хиперплазия на ендометриума.
- При продукти за вагинално приложение, съдържащи естроген, при които системната експозиция на естроген остава в нормалния за постменопаузата диапазон, не се препоръчва добавянето на прогестаген.
- Безопасността за ендометриума при продължителна употреба на прилаган вагинално локален прастерон не е проучена при продължителност повече от една година. Поради това, ако се повтаря, лечението трябва да се преразглежда поне веднъж годишно.

- Ако се появи вагинално кървене или зацапване в който и да е момент от лечението, трябва да се потърси причината, което може да наложи биопсия на ендометриума с оглед изключване на злокачествен ендометриален процес.
- Самостоятелната естрогенна стимулация може да доведе до преканцерозни състояния или злокачествени промени в остатъчните огнища на ендометриоза. Поради това при употребата на този продукт при жени, претърпели хистеректомия поради ендометриоза, особено при жени с известна остатъчна ендометриоза, се препоръчва повишено внимание, тъй като интравагиналният прастерон не е проучен при жени с ендометриоза.

Прастерон се метаболизира до естрогенни съединения. Следните рискове са свързани със системна хормонозаместителна терапия (ХЗТ) и се отнасят в по-малка степен за естрогенните продукти за вагинално приложение, при които системната експозиция на естроген остава в нормалния за менопаузата диапазон. Въпреки това те трябва да се имат предвид при продължителна или многократна употреба на този продукт.

Рак на гърдата

Общите данни сочат повишен риск от развитие на рак на гърдата при жени, приемащи системна ХЗТ под формата на комбинация естроген-прогестаген, а вероятно и само с естроген, който зависи от продължителността на приема на ХЗТ. Повишеният риск става явен в рамките на няколко години употреба, но се връща до изходно ниво в рамките на няколко (най-много пет) години след спиране на лечението.

Intrarosa не е проучен при жени с активен или прекаран в миналото рак на гърдата. Съобщен е един случай на рак на гърдата, на 52-та седмица, от 1 196 жени с експозиция на доза 6,5 mg, което е под честотата, наблюдавана при нормалната популация на същата възраст.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е много по-рядък от рака на гърдата.

Епидемиологичните данни от голям мета-анализ показват леко повишен риск при жени, приемащи системна ХЗТ само с естроген, който се проявява в рамките на 5 години от употребата и намалява с течение на времето след спиране на приема.

Intrarosa не е проучен при жени с активен или прекаран в миналото рак на яйчника. Съобщен е един случай на рак на яйчника от 1 196 жени с експозиция на доза от 6,5 mg, което е над честотата на заболяемост, наблюдавана при нормалната популация на същата възраст. Трябва да се отбележи, че този случай се е появил преди началото на лечението и е носил BRCA1 мутация.

Промени в цитонамазката

Intrarosa не е проучен при жени с промени в цитонамазката (атипични сквамозни клетки с неопределено значение (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS)) или по-лоши. При жени, лекувани с доза 6,5 mg (категория на честота „чести“), са съобщени случаи на промени в цитонамазката, съответстващи на ASCUS или нискостепенна сквамозна интраепителиална лезия (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL).

Венозна тромбоемболия

Intrarosa не е проучен при жени с настоящо или предходно венозно тромбоемболично заболяване.

- Системната ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок риск от развитие на венозна тромбоемболия (ВТЕ), т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия. Вероятността за поява на такова събитие е по-голяма през първата година от ХЗТ, отколкото по-късно (вж. точка 4.8).

- Пациентките с известни тромбофилни състояния са изложени на повишен риск от развитие на ВТЕ, а ХЗТ може да увеличи този риск. Поради това ХЗТ е противопоказана при тези пациентки (вж. точка 4.3).
- Общеизвестните рискови фактори за ВТЕ включват употреба на естрогени, напреднала възраст, голяма хирургична операция, продължителна имобилизация, затлъстяване (ИТМ > 30 kg/m²), бременност/следродилен период, системен лупус еритематозес (СЛЕ) и рак. Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени за развитието на ВТЕ. Както при всички пациенти в постоперативен период, трябва да се обмислят профилактични мерки за предотвратяване на ВТЕ след хирургична намеса. При случаи на продължителна имобилизация след планова операция се препоръчва временното спиране на ХЗТ, 4 до 6 седмици по-рано. Лечението не трябва да се възобновява, докато жената не бъде напълно раздвижена.
- При жени без лична анамнеза за ВТЕ, но с роднина от първа степен с анамнеза за тромбоза в млада възраст, може да се направи скрининг след внимателно консултиране по отношение на ограниченията му (чрез скрининг се идентифицират само част от тромбофилните нарушения).
При откриване на тромбофилно нарушение, което се различава от тромбоза при членове на семейството, или ако нарушението е „тежко“ (напр. дефицит на антитромбин, протеин S или протеин C или комбинирани нарушения), ХЗТ е противопоказана.
- При жени, които вече са на продължително антикоагулантно лечение, се изисква внимателно проучване на съотношението полза/риск при прилагането на ХЗТ.
- Ако след започване на терапията се развие ВТЕ, Intrarosa трябва да се спре. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с лекаря си, ако усетят потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнено подуване на краката, внезапна болка в гърдите, диспнея).

По време на клиничните проучвания е съобщен един случай на белодробна емболия в групата, лекувана с 6,5 mg и един в групата с плацебо.

Исхемична болест на сърцето (ИБС)/хипертония

Intrarosa не е проучен при жени с неконтролирана хипертония (кръвно налягане над 140/90 mmHg) и сърдечносъдово заболяване. Случаи на хипертония са съобщени в клинични проучвания с категория на честота „нечести“ и при двете групи са наблюдавани сходни честоти (6,5 mg прастерон и плацебо). По време на клиничните проучвания не е съобщаван случай на исхемична болест на сърцето.

Исхемичен инсулт

Системната терапия само с естроген се свързва с до 1,5-пъти по-висок риск от исхемичен инсулт. Относителният риск не се променя с възрастта или времето от настъпване на менопауза. Въпреки това, тъй като рискът от инсулт на изходно ниво е силно зависим от възрастта, цялостният риск от инсулт при жени, които приемат ХЗТ, нараства с възрастта (вж. точка 4.8).

Intrarosa не е проучен при жени с настоящо или предходно артериално тромбоемболично заболяване. По време на клиничните проучвания не са съобщавани случаи на артериално тромбоемболично заболяване.

Други състояния, наблюдавани при ХЗТ

- Естрогените могат да предизвикат задържане на течности и затова пациентките със сърдечна или бъбречна дисфункция трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
- Жени с предшестваща хипертриглицеридемия трябва да бъдат проследявани внимателно по време на заместителната терапия с естроген или на ХЗТ, тъй като при това състояние, при лечение с естроген, са съобщени редки случаи на значителни увеличения на плазмените триглицериди, водещи до панкреатит.
- Естрогените повишават тиреоид-свързващия глобулин (TBG), което води до повишаване на циркулиращия общ тиреоиден хормон, измерен чрез протеин-свързания йод (PBI),

нивата на Т4 (чрез колонен или радиоимунологичен анализ) или нивата на Т3 (чрез радиоимунологичен анализ). Поглъщането на Т3 от смолата е понижено в резултат на повишения ТВГ. Концентрациите на свободните Т4 и Т3 са непроменени. В серума могат да са повишени и нивата на други свързващи протеини, т.е. кортикоид-свързващия глобулин (СВГ), глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), което води до съответно увеличение на циркулиращите кортикостероиди и полови стероиди. Концентрациите на свободните или биологично активни хормони са непроменени. Други плазмени белтъци могат да бъдат повишени (ангиотензиноген/ренин субстрат, алфа-I-антитрипсин, церулоплазмин).

- Прилагането на ХЗТ не подобрява когнитивната функция. Съществуват доказателства за повишен риск от възможна деменция при жени, които след 65-годишна възраст са започнали да приемат продължителна комбинирана или само с естроген ХЗТ.

Нито едно от тези състояния не е било наблюдавано с Intrarosa по време на клиничните проучвания .

Преди започване на лечение с Intrarosa на жените с вагинална инфекция трябва да бъде проведена подходяща антимикробна терапия.

Възможно е да се появи влагалищно течение поради топенето на твърдата мазилкова основа и очаквано увеличение на влагалищните секрети вследствие на лечението, но това не налага спиране на Intrarosa (вж. точка 4.8).

Употребата на Intrarosa с презервативи, диафрагми или цервикални шапки, изработени от латекс, трябва да се избягва, тъй като препаратът може да повреди гумата.

Intrarosa не е проучван при жени, които в момента провеждат хормонално лечение: ХЗТ (естроген самостоятелно или в комбинация с прогестагени) или лечение с андрогени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба със системна ХЗТ (лечение само с естроген или с комбинация естроген-прогестаген, или андрогенно лечение) или с вагинални естрогени не е изследвана и следователно не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Intrarosa не е показан при пременопаузални жени, които са в детеродна възраст, включително при бременност.

Ако по време на лечението с Intrarosa настъпи бременност, то трябва да бъде незабавно прекратено. Липсват данни от употребата на Intrarosa при бременни жени.

Не са провеждани проучвания върху животни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Intrarosa не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

Intrarosa не е показан при фертилни жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Intrarosa не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваната нежелана реакция е влагалищно течение. Това се дължи на топенето на твърдата мазнина, използвана като носител, и на очакваното увеличение на влагалищните секрети вследствие на лечението. Не се изисква спиране на Intrarosa, ако се появи влагалищно течение (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните проучвания при прастерон 6,5 mg песари, са обобщени в таблицата 1 по-долу.

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавана при прастерон 6,5 mg песари в клинични проучвания

Системно-органен клас по MedDRA	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Секрет на мястото на приложение	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Промени в цитонамазката (предимно ASCUS или LGSIL)	Цервикални/маточни полипи Образуване на гърдата (доброкачествено)
Изследвания	Колебания в теглото	-

Риск от рак на гърдата

- Съобщен е до 2 пъти по-висок риск от диагностициране на рак на гърдата при жени, приемащи комбинирана терапия с естроген-прогестаген в продължение на повече от 5 години.
- Повишеният риск при жени, приемащи терапия само с естроген, е значително по-нисък от този при жени, приемащи комбинации с естроген-прогестаген.
- Степента на риска зависи от продължителността на употребата (вж. точка 4.4).
- Представени са резултатите от най-голямото рандомизирано плацебо-контролирано проучване (проучване WHI) и най-голямото епидемиологично проучване (MWS).

Проучване „Милион жени“ (Million Women Study) — Изчислен допълнителен риск от развитие на рак на гърдата след употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Допълнителни случаи на 1 000 жени, които никога не са приемали ХЗТ, за период от 5 години*1	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ#	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ в продължение на 5 години (95 % ДИ)
ХЗТ само с естроген			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Общо съотношение на рисковете. Съотношението на рисковете не е константна величина, а ще нараства с увеличаване на продължителността на употреба

Забележка: Тъй като фоновата честота на рак на гърдата се различава в страните от ЕС, броят на допълнителните случаи на рак на гърдата също се променя пропорционално.

Проучвания US WHI — допълнителен риск от развитие на рак на гърдата след употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в групата с плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ#	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ в продължение на 5 години (95 % ДИ)
СЕЕ естроген самостоятелно			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Рак на яйчника

Употребата на ХЗТ с естроген самостоятелно или с комбинация естроген-прогестаген е свързана с леко повишаване на риска от диагностициране на рак на яйчника (вж. точка 4.4). Мета-анализ на 52 епидемиологични проучвания показва повишен риск от рак на яйчника при жени, които приемат ХЗТ към момента, в сравнение с жени, които никога не са приемали ХЗТ (ОР 1,43, 95 % ДИ 1,31-1,56). При жени на възраст между 50 и 54 години, които са приемали ХЗТ в продължение на 5 години, това води до 1 допълнителен случай на 2 000 жени. При жени на възраст между 50 и 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 на 2 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години.

Риск от венозна тромбоемболия

ХЗТ е свързана с 1,3-3 пъти по-висок относителен риск от развитие на ВТЕ, т.е. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия. Вероятността от поява на такова събитие е по-голяма през първата година от прилагането на ХТ (вж. точка 4.4). Представени са резултатите от проучвания WHI:

1 *Взети от честотата на изходно ниво в развитите страни

2 *Проучване WHI при жени с отстранена матка, при които не е установено увеличение на риска от рак на гърдата

Проучвания WHI — допълнителен риск от ВТЕ при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1 000 жени в групата с плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ
Само перорален естроген*3			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Риск от исхемична болест на сърцето

- Рискът от исхемична болест на сърцето е леко повишен при жени на възраст над 60 години, приемащи комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ (вж. точка 4.4).

Риск от исхемичен инсулт

- Прилагането на терапия само с естроген и с комбинация естроген + прогестаген е свързано с до 1,5-пъти по-висок относителен риск от исхемичен инсулт. Рискът от хеморагичен инсулт не се увеличава по време на приема на ХЗТ.
- Този относителен риск не зависи от възрастта или продължителността на употреба, но тъй като основният риск е силно зависим от възрастта, общият риск от инсулт при жени, приемащи ХЗТ, се увеличава с възрастта, вж. точка 4.4.

Комбиниран проучвания WHI — допълнителен риск от исхемичен инсулт *4 при употреба в продължение на 5 години

Възрастова група (години)	Честота на 1000 жени в групата с плацебо в продължение на 5 години	Съотношение на рисковете и 95 % ДИ	Допълнителни случаи на 1 000 жени, приемали ХЗТ в продължение на 5 години
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Други нежелани лекарствени реакции са съобщени във връзка с лечението с естроген-прогестаген:

- Заболяване на жлъчния мехур
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хлоасма, еритема мултиформе, еритема нодозум, съдова пурпура
- Възможна деменция при възраст над 65 години (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в **Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва вагинален душ.

3 *Проучване при жени с отстранена матка

4 *Не се прави разлика между исхемичен и хеморагичен инсулт

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други полови хормони и модулатори на половата система, АТС код: G03XX01.

Механизъм на действие

Intrarosa съдържа активното вещество прастерон, т.е. дехидроепиандростерон (DHEA), който е биохимично и биологично идентичен с ендогенния човешки DHEA, стероид прекурсор, който сам по себе си е неактивен и се превръща в естрогени и андрогени. Поради това Intrarosa се различава от препаратите, съдържащи естрогени, тъй като доставя и метаболити андрогени.

Забелязва се естроген-медирано нарастване на броя на повърхностните и интермедиерните клетки и намаляване на броя на парабазалните клетки в лигавица на влагалището. В допълнение рН на влагалището се понижава до нормалния диапазон, като по този начин улеснява растежа на нормалната бактериална флора.

Клинична ефикасност

Физиологични отговори (обективни критерии)

Данни за ефикасност са получени от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови, основни клинични проучвания фаза III (ERC-231/проучване 1 и ERC-238/проучване 2) в САЩ и Канада, проведени при жени в постменопауза на възраст от 40 до 80 години (средна възраст = 58,6 години в проучване 1 и 59,5 години в проучване 2) с вулварна и вагинална атрофия (VVA). На изходно ниво повърхностните клетки в намазката от влагалищен секрет на жените са били $\leq 5,0\%$, вагиналното рН $> 5,0$ и като свой най-обезпокоителен симптом (MBS) на VVA те са определили диспареуния (умерена до тежка форма). След 12 седмици ежедневно лечение с прастерон 6,5 mg песар ($n = 81$ в проучв 1 и $n = 325$ в проучв 2), промяната спрямо изходното ниво ($n = 77$ в проучв 1 и $n = 157$ в проучв 2) показва значителни подобрения на 3-те копървични крайни точки в сравнение с плацебо в двете проучвания, а именно увеличаване на процента на повърхностните клетки ($p < 0,0001$), намаляване на процента на парабазалните клетки ($p < 0,0001$) и намаляване на вагиналното рН ($p < 0,0001$).

Симптоми (субективни критерии)

MBS диспареуния (копървична крайна точка) е оценен на изходно ниво и след 12 седмици със скор за тежест, както следва: Липсва = 0, Слаб = 1, Умерен = 2, Тежък = 3. Таблица 2 показва средната промяна в скор за тежест на MBS диспареуния след 12 седмици в свързано статистическо изследване на разликата спрямо плацебо за проучв 1 (ERC-231) и проучв 2 (ERC-238).

Таблица 2: Първичен анализ на ефикасността — Промяна от изходното ниво до 12-та седмица на най-обезпокоителния симптом диспареуния (ITT популация; LOCF)

Проучване	Диспареуния		
	Intrarosa 6,5 mg	Плацебо	р-стойност
проучв 1	-1,27	-0,87	0,0132
проучв 2	-1,42	-1,06	0,0002

Таблица 3 показва процента на пациентките, които съобщават за промяна от изходно ниво в MBS на 12-та седмица. „Подобрение“ се определя като намаление в скор за тежест с 1 или

повече. „Облекчение“ се определя като липса или само леки симптоми на 12-та седмица. Със „съществено подобрене“ се ограничава до пациентките, които са имали умерени или тежки MBS в началото и наблюдаваните промени са от „тежък“ на „лек“ или „тежък“ или „умерен“ на „липсва“.

Таблица 3: Процент на пациентките с подобрене, облекчение или съществено подобрене на MBS диспареуния след 12 седмици на лечение с Intrarosa спрямо плацебо (ITT, LOCF)

	Подобрене		Облекчение		Съществено подобрене	
	Intrarosa	Плацебо	Intrarosa	Плацебо	Intrarosa	Плацебо
проучв 1 (Intrarosa: n= 81) (Плацебо: n = 77)	72,8 % (p= 0,0565)	58,4 %	58,0 % (p= 0,0813)	44,2 %	43,2 % (p= 0,0821)	29,9%
проучв 2 (Intrarosa: n= 325) (Плацебо: n = 157)	80,3 % (p= 0,0003)	65,0 %	68,6 % (p= 0,0003)	51,6 %	47,1 % (p= 0,0179)	35,7 %

Клинична безопасност

Освен основните две 12-седмични клинични проучвания фаза III, данните за безопасността на Intrarosa са получени също от едно несравнително отворено проучване за безопасност с продължителност една година.

Съобщени са случаи на рак на гърдата и яйчника при жени, лекувани с 6,5 mg прастерон в продължение на 52 седмици (вж. точка 4.4).

При жени, лекувани с Intrarosa в продължение на 52 седмици, са съобщени случаи на промени в цитонамазките ASCUS или LSIL с категория по честота - чести (вж. точка 4.4).

Безопасност по отношение на ендометриума

При анализиранияте 389 ендометриални биопсии в края на проучването, извършени след 52-та седмица на лечение с Intrarosa, не са съобщени хистологични промени в биопсиите.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Intrarosa във всички подгрупи от педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прастерон, прилаган във влагалището, е неактивен прекурсор, който прониква в клетките на влагалището и вътреклетъчно се превръща в клетъчно-специфични малки количества естрогени и андрогени, в зависимост от нивото на ензимите, експресирани във всеки клетъчен тип. Благоприятните ефекти върху симптомите и признаците на вулварна и вагинална атрофия се проявяват чрез активиране на вагиналните рецептори за естроген и андроген.

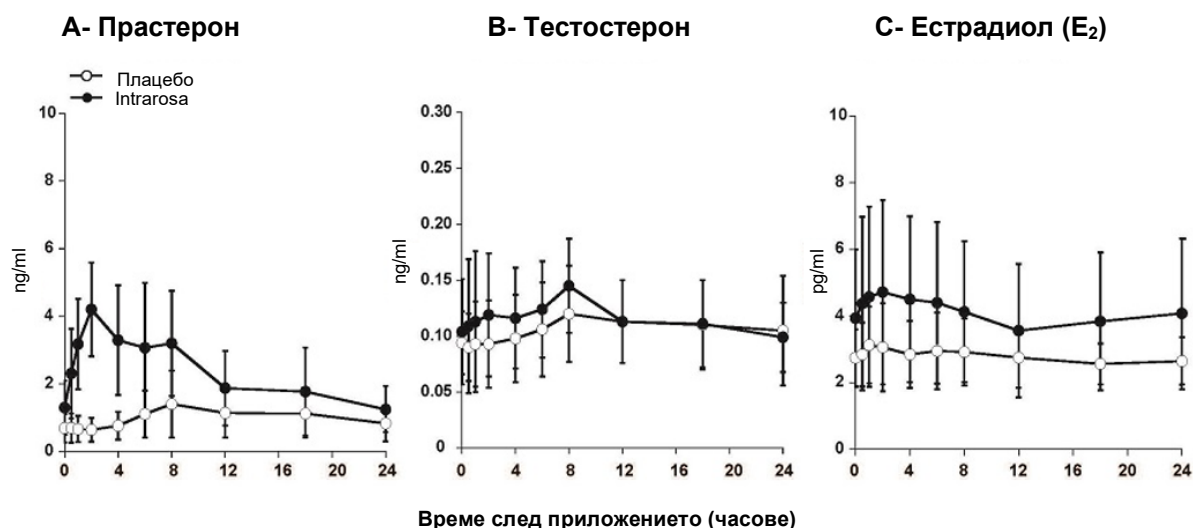
В проучване, проведено при жени в постменопауза, приложението на Intrarosa песар веднъж дневно в продължение на 7 дни води до средна C_{max} и площ под кривата от 0 до 24 часа (AUC_{0-24}) на прастерон на 7-ия ден съответно 4,4 ng/ml и 56,2 ng h/ml, които са значително по-високи от тези в групата, лекувана с плацебо (Таблица 4; Фигура 1). C_{max} и AUC_{0-24} на метаболитите тестостерон и естрадиол са също малко по-високи при жените, лекувани с Intrarosa песар в сравнение с жените, които получават плацебо, но всички остават в рамките на

нормалните стойности за постменопаузални жени (< 10 pg естрадиол/ml; $< 0,26$ ng тестостерон/ml), измерено чрез валидирани методи за анализ на базата на мас спектрометрия, както за изследваните проби, така и за референтните стойности.

Таблица 4: $C_{\max}$ и AUC_{0-24} на прастерон, тестостерон и естрадиол на 7-ия ден след ежедневно приложение на плацебо или Intrarosa (средно $\pm$ S.D.)

		Плацебо (N=9)	Intrarosa (N=10)
Прастерон	$C_{\max}$ (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 ($\pm 28,27$)
Тестостерон	$C_{\max}$ (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 ($\pm 0,94$)
Естрадиол	$C_{\max}$ (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



Фигура 1: Серумните концентрации на прастерон (А), тестостерон (В) и естрадиол (С), измерени за 24-часов период на 7-ия ден след ежедневно приложение на плацебо или Intrarosa (средно $\pm$ S.D.)

Разпределение

Разпределението на интравагиналния (екзогенен) прастерон е главно локално, но се наблюдава известно повишаване на системната експозиция, особено за метаболитите, но в рамките на нормалните стойности.

Биотрансформация

Екзогенният прастерон се метаболизира по същия начин като ендогенния прастерон. Системният метаболизъм не е проучен при това приложение.

Елиминиране

Системното елиминиране не е проучено специално за това приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прастерон не е мутагенен или кластогенен при стандартни серии *in vitro* и *in vivo* тестове.

Не са проведени проучвания за канцерогенност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Твърда мазнина (*adepts solidus*)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер, съставен от външен слой от PVC и вътрешен слой от LDPE.

Апликатор, изработен от LDPE и 1 % оцветител (титанов диоксид).

28 песара са опаковани в картонена кутия с 6 апликатора.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Брюксел
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1255/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 януари 2018 г.

Дата на последно подновяване : 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrarosa 6,5 mg песар
прастерон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки песар съдържа 6,5 mg прастерон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Твърда мазнина (*adepts solidus*)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Песар

28 песара и 6 апликатора

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Вагинално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Брюксел
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1255/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Intrarosa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrarosa 6,5 mg пeсар
prasterone

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Endoceutics

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrarosa 6,5 mg песар
прастерон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки песар съдържа 6,5 mg прастерон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Твърда мазнина (adeps solidus)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Песар
28 песара

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Вагинално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Брюксел
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1255/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Intrarosa 6,5 mg пясар прастерон (prasterone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Intrarosa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Intrarosa
3. Как да използвате Intrarosa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Intrarosa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Intrarosa и за какво се използва

Intrarosa съдържа активното вещество прастерон.

За какво се използва Intrarosa

Intrarosa се използва за лечение на жени в постменопауза с умерени до тежки симптоми на вулварна и вагинална атрофия. Използва се за облекчаване на менопаузалните симптоми във влагалището, например сухота или дразнене. Това състояние се дължи на понижаване на нивата на естроген в организма Ви. Случва се по естествен път след менопаузата.

Как действа Intrarosa

Прастерон коригира симптомите и признаците на вулварна и вагинална атрофия, като заменя естрогените, които обикновено се произвеждат преди менопаузата от яйчниците на жените. Постава се във влагалището, така че хормонът се освобождава там, където е необходимо. Това може да облекчи дискомфорта във влагалището.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Intrarosa

Прилагането на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) е свързано с рискове, които трябва да имате предвид при вземането на решение дали да започнете или да продължите приложението на Intrarosa.

Опитът при лечението на жени с преждевременна менопауза (поради овариална недостатъчност или операция) е ограничен. Ако сте в преждевременна менопауза, рисковете от прилагане на ХЗТ може да са различни. Моля, говорете с Вашия лекар.

Преди да започнете (или да възобновите) ХЗТ, Вашият лекар ще Ви разпита за Вашата лична и семейна анамнеза. Вашият лекар може да реши да извърши физикален преглед. Това може да включва преглед на гърдите и/или вътрешен преглед, ако е необходимо.

След като започнете да прилагате Intrarosa, трябва да посещавате Вашия лекар за редовни прегледи (поне на всеки 6 месеца). При тези прегледи обсъдете с Вашия лекар ползите и рисковете от продължаване на лечението с Intrarosa.

Провеждайте редовни скринингови изследвания на гърдите, както препоръчва Вашият лекар.

Не прилагайте Intrarosa

ако някое от изброените по-долу се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в някоя от точките по-долу, говорете с Вашия лекар, преди да приложите Intrarosa,

- Ако имате или сте имали **рак на гърдата** или ако има съмнение за такъв рак;
- Ако имате **рак, който е чувствителен към естрогени**, например рак на лигавицата на матката (ендометриума), или има съмнение за такъв рак;
- Ако имате **необяснимо вагинално кървене**;
- Ако имате прекомерно **разрастване на лигавицата на матката** (хиперплазия на ендометриума), което не е лекувано;
- Ако имате или сте имали кръвен съсирек във вена (тромбоза), например в краката (тромбоза на дълбоките вени) или в белите дробове (белодробна емболия);
- Ако имате нарушение на кръвосъсирването (напр. дефицит на протеин С, на протеин S или антитромбин);
- Ако имате или наскоро сте имали заболяване, причинено от образуване на кръвни съсиреци в артериите, например сърдечен инфаркт, инсулт или стенокардия;
- Ако имате или сте имали **чернодробно заболяване** и показателите на чернодробната Ви функция не са се нормализирали;
- Ако имате рядко заболяване на кръвта, наречено „порфирия“, което се предава в семейството (наследствено);
- ако сте **алергични** към **простерон** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация“).

Ако някое от посочените по-горе състояния се появи за първи път, докато прилагате Intrarosa, спрете веднага употребата му и незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Кога да обърнете специално внимание при употребата на Intrarosa

Преди да започнете лечението, кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали някой от следните проблеми, тъй като те могат да се появят отново или да се влошат по време на лечението с Intrarosa. В такъв случай трябва да посещавате Вашия лекар по-често за извършване на контролни прегледи:

- фиброми в матката;
- разрастване на маточната лигавица извън матката (ендометриоза) или анамнеза за прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума);
- повишен риск от образуване на кръвни съсиреци (вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“);
- повишен риск от развитие на естроген-чувствителен рак (напр. ако имате майка, сестра или баба, която е имала рак на гърдата);
- високо кръвно налягане;
- чернодробно нарушение, например доброкачествен тумор на черния дроб;
- диабет;
- камъни в жлъчката;
- мигрена или (силно) главоболие;

- заболяване на имунната система, което засяга много органи в тялото (системен лупус еритематозес, СЛЕ);
- епилепсия;
- астма;
- заболяване, което засяга тъпанчето и слуха (отосклероза);
- много високо ниво на масти в кръвта (триглицериди);
- задържане на течности поради сърдечни или бъбречни проблеми.

Спрете приложението на Intrarosa и незабавно посетете лекар

Ако забележите някои от следните състояния при прилагането на ХЗТ:

- някои от състоянията, споменати в точка „Не прилагайте Intrarosa“;
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница). Това може да са признаци на чернодробно заболяване;
- ако забременеете;
- значително повишаване на кръвното налягане (симптомите могат да бъдат главоболие, умора, замаяване);
- мигреноподобно главоболие, което се появява за първи път;
- ако забележите признаци на кръвен съсирек, като:
 - болезнено подуване и зачервяване на краката;
 - внезапна болка в гърдите;
 - затруднено дишане.

За повече информация вижте „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“

Забележка: Intrarosa не е контрацептив. Ако са изминали по-малко от 12 месеца от последната Ви менструация или сте на възраст под 50 години, възможно е все още да се нуждаете от допълнителна контрацепция за предотвратяване на бременност. Посъветвайте се с Вашия лекар.

ХЗТ и рак

Intrarosa не е проучен при жени с настоящи ракови заболявания или анамнеза за такива.

Прекомерно разрастване на лигавицата на матката (хиперплазия на ендометриума) и рак на лигавицата на матката (рак на ендометриума)

Приемът на таблетки за ХЗТ, съдържаща само естроген, за продължителен период от време може да увеличи риска от развитие на рак на лигавицата на матката (ендометриума). Intrarosa не стимулира ендометриума, както се вижда от атрофията на лигавицата на матката при всички жени, лекувани с Intrarosa за една година по време на клиничните проучвания .

Не е сигурно дали има риск от употребата на Intrarosa за продължително лечение (повече от една година). Доказано е обаче, че Intrarosa има много слаба абсорбция в кръвта, поради което добавянето на прогестаген не е необходимо.

Ако получите вагинално кървене или зацапване, обикновено няма причина да се притеснявате, но трябва да се консултирате с Вашия лекар. Това може да е признак за удебеляване на ендометриума.

Следните рискове се отнасят за ХЗТ с лекарства, които циркулират в кръвта. От друга страна, Intrarosa е за локално лечение във влагалището и абсорбцията в кръвта е много ниска. Малко вероятно е заболяванията, посочени по-долу, да се влошат или да се появят отново по време на лечението с Intrarosa, но трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако това Ви тревожи.

Рак на гърдата

Данните предполагат, че приемът на комбинирана естроген-прогестаген ХЗТ и също вероятно ХЗТ, съдържаща само естроген, увеличават риска от рак на гърдата. Допълнителният риск зависи от продължителността на приема на ХЗТ. Допълнителният риск се вижда след няколко

години. Въпреки това той се връща в нормалните граници в рамките на няколко (най-много 5) години след спиране на лечението.

• **Редовно проверявайте гърдите си. Посетете Вашия лекар, ако забележите промени като:**

- вдлъбване на кожата;
- промени на зърното;
- всякакви бучки, които можете да видите или усетите.

Освен това се препоръчва да се включите в скринингови програми чрез мамографско изследване, когато Ви се предлагат.

Рак на яйчника

Ракът на яйчника е рядък — много по-рядък от рака на гърдата. Прилагането на ХЗТ, съдържаща само естроген, се свързва с леко повишен риск от развитие на рак на яйчника.

Рискът от рак на яйчника варира с възрастта. При жени на възраст от 50 до 54 години, които не приемат ХЗТ, около 2 на 2 000 жени ще бъдат диагностицирани с рак на яйчника за период от 5 години. При жени, които са приемали ХЗТ в продължение на 5 години, ще има около 3 случая на 2 000 пациентки (т.е. около 1 допълнителен случай).

Съобщени са случаи на рак на гърдата и яйчника при жени, лекувани с 6,5 mg прастерон в продължение на 52 седмици.

Ефект на ХЗТ върху сърцето и кръвообращението

Intrarosa не е проучен при жени с анамнеза за тромбоемболични заболявания, неконтролирана хипертония или сърдечно заболяване.

Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)

Рискът от образуване на кръвни съсиреци във вените е около 1,3 до 3 пъти по-висок при пациентките, приемащи ХЗТ, отколкото при тези, които не приемат ХЗТ, особено през първата година на лечението.

Кръвните съсиреци могат да бъдат сериозни и ако някой от тях стигне до белите дробове, може да причини болка в гърдите, задух, припадък или дори смърт.

Има по-голяма вероятност да получите кръвен съсирек във вените с напредване на възрастта и ако някое от изброените по-долу състояния се отнася за Вас. Уведомете Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас:

- не можете да ходите продължително време поради тежка операция, нараняване или заболяване (вижте също точка 3, „Ако се нуждаете от операция“);
- тежите много над нормата (ИТМ $>30 \text{ kg/m}^2$);
- имате проблем с кръвосъсирването, който се нуждае от продължително лечение с лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци;
- ако някой Ваш близък роднини някога е имал кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган;
- имате системен лупус еритематодес (СЛЕ);
- имате рак.

При признаци на кръвен съсирек, вижте „Спрете приложението на Intrarosa и незабавно посетете лекар“.

В клиничните проучвания не е наблюдавана тромбоза на дълбоките вени при интравагинално прилагане на прастерон, но е съобщен един случай на белодробна емболия, което съответства на честота, по-ниска при Intrarosa, отколкото в плацебо групата.

Сравнение

При жените на 50-годишна възраст, които не приемат ХЗТ, средно 4 до 7 на 1 000 се очаква да получат кръвен съсирек във вена за период от 5 години.

Сърдечно заболяване (сърдечен инфаркт)/Хипертония

При жени, приемащи терапия само с естроген, няма повишен риск от развитие на сърдечно заболяване.

Инсулт

Рискът от получаване на инсулт е около 1,5 пъти по-висок при пациентките, приемащи ХЗТ, отколкото при жените, които не приемат ХЗТ. Броят на допълнителните случаи на инсулт поради употребата на ХЗТ нараства с възрастта.

По време на клиничните проучвания не е наблюдаван случай на инсулт при лечение с Intrarosa.

Сравнение

При жени на възраст между 50 и 60 години, които не приемат ХЗТ, средно 8 от 1 000 жени се очаква да получат инсулт за 5-годишен период. При жени на възраст между 50 и 60 години, които приемат ХЗТ, броят на случаите ще бъде 11 на 1 000 пациентки (т.е. 3 допълнителни случая) за период от 5 години.

Други заболявания

- ХЗТ няма да предотврати загубата на паметта. Съществуват някои доказателства за повишен риск от загуба на паметта при жени, които започват да приемат ХЗТ след 65-годишна възраст. Потърсете съвет от Вашия лекар;
- Възможно е поради топенето на „твърдата мазилкова основа“ да имате влагалищното течение, което води до увеличаване на влагалищния секрет вследствие на лечението. Ако се появи влагалищно течение, не се налага да спирате приложението на Intrarosa.
- Intrarosa може да отслаби бариерните функции на презервативите, диафрагмите и цервикалните шапчици, изработени от латекс.
- Ако имате вагинална инфекция, преди приложението на Intrarosa ще е необходимо да проведете курс на антибиотично лечение.

Деца и юноши

Intrarosa е предназначен за употреба само при възрастни жени.

Други лекарства и Intrarosa

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Няма налични данни за ефикасността и безопасността при жени, лекувани понастоящем с хормонална терапия като андрогени, ХЗТ (естроген самостоятелно или в комбинация с прогестагени).

Не се препоръчва употребата на Intrarosa в комбинация с ХЗТ (само с естроген или с комбинацията естроген-прогестаген или андрогенно лечение) или с вагинални естрогени.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност и кърмене

Intrarosa е предназначен за приложение само при жени в постменопауза. Ако забременеете, спрете приложението на Intrarosa и се свържете с Вашия лекар.

Фертилитет

Intrarosa не е предназначен за приложение при жени с детероден потенциал. Не е известно дали това лекарство повлиява фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Intrarosa не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да използвате Intrarosa

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще се стреми да предпише най-ниската доза за лечение на Вашия симптом за възможно най-краткото време. Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че тази доза е твърде висока или не е достатъчна.

Каква доза да приложите

Прилагайте един песар веднъж дневно, преди лягане.

Как да приложите Intrarosa

Поставете песара във влагалището с пръст или с апликатора, предоставен в опаковката.

Преди да използвате това лекарство, прочетете внимателно указанията за употреба на Intrarosa в края на листовката.

Колко време да прилагате Intrarosa

След първоначална употреба посещавайте Вашия лекар най-малко на всеки 6 месеца, за да проверите дали е необходимо да продължите да използвате Intrarosa.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Intrarosa

Препоръчва се вагинален душ.

Ако сте пропуснали да приложите Intrarosa

Ако пропуснете да приложите някоя доза, приложете я веднага след като си спомните. Въпреки това, ако следващата доза трябва да се приложи след по-малко от 8 часа, прескочете пропуснатия песар.

Не използвайте два песара, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако се нуждаете от операция

Ако Ви предстои операция, кажете на хирурга, че прилагате Intrarosa. Може да се наложи да спрете приложението на Intrarosa около 4 до 6 седмици преди операцията, за да се намали рискът от образуване на кръвен съсирек (вижте точка 2, „Кръвни съсиреци във вена (тромбоза)“). Посъветвайте се с Вашия лекар кога отново можете да започнете да прилагате Intrarosa.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните заболявания се съобщават по-често при жени, които прилагат ХЗТ, при която лекарствата циркулират в кръвта, в сравнение с жени, които не прилагат ХЗТ. Тези рискове се отнасят в по-малка степен до вагинално приложените естрогенни лечения:

- рак на гърдата;
- рак на яйчника;
- кръвни съсиреци във вените на краката или белите дробове (венозна тромбоемболия);
- инсулт;
- възможна загуба на памет, ако ХЗТ е започната на възраст над 65 години.

За повече информация относно тези нежелани реакции вижте точка 2.

Нежеланата реакция, която най-често се съобщава в клиничните проучвания, е влагащищо течение. Това вероятно се дължи на топенето на твърдата мазнина и на очакваното увеличение на влагащищите секрети вследствие на лечението. Влагащищото течение не изисква спиране на приложението на Intrarosa.

Има съобщения и за следните нежелани реакции:

- чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души): промени в цитонамазката (предимно ASCUS или LGSIL), колебания в теглото (увеличение или намаляване);
- нечести (възможно е да засегнат до 1 на 100 души): доброкачествени цервикални или маточни полипи, доброкачествено образуване на гърдата.

Следните нежелани реакции са съобщени при ХЗТ, съдържаща естрогени, но не и при Intrarosa по време на клинични проучвания :

- болест на жлъчния мехур
- различни кожни заболявания:
 - петна по кожата, особено на лицето или шията, известно като „петна на бременността“ (хлоазма);
 - болезнени зачервени възелчета по кожата (еритема нодозум);
 - обрив с червени петна с формата на мишена, някои с мехури в центъра (еритема мултиформе).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Intrarosa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и блистера след „EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Intrarosa

- Активното вещество е прастерон. Всеки песар съдържа 6,5 mg прастерон.
- Единствената друга съставка е твърдата мазнина (*adepts solidus*)).

Как изглежда Intrarosa и какво съдържа опаковката

Intrarosa е бял до почти бял, куршумообразен песар с приблизителна дължина 28 mm и диаметър 9 mm в най-широкия му край.

Апликаторът е изработен от LDPE и 1 % оцветител (титанов диоксид).

Предлага се в блистери, 28 песара, с 6 апликатора.

Притежател на разрешението за употреба

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Брюксел
Белгия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба :

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, Magyarorszag, România, Slovenija, Slovenská republika

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания как да използвате Intrarosa

Как да използвам Intrarosa

- Поставете един прастерон песар във влагалището си веднъж на ден преди лягане с апликатор или с пръст.

Преди да започнете

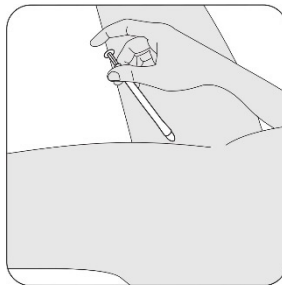
- Изпразнете пикочния си мехур и измийте ръцете си, преди да боравите с песара и апликатора.
- Откъснете един обвит песар от лентата със 7 песара.

А. Използване на апликатора



СТЪПКА 1

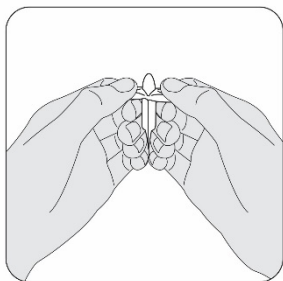
- 1А. Извадете 1 апликатор от опаковката.
- 1Б. Изтеглете буталото, докато спре, за да активирате апликатора. Преди употреба апликаторът трябва да бъде активиран. Поставете апликатора върху чиста повърхност.



СТЪПКА 5

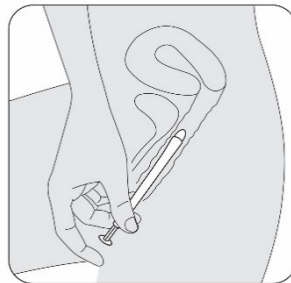
- Изберете позицията за въвеждане на песара, която е най-удобна за вас.

5а. Легнало положение

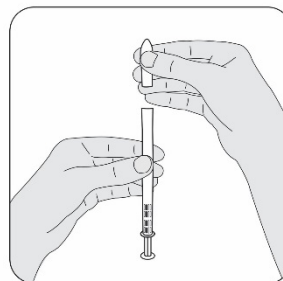


СТЪПКА 2

- Бавно издърпайте пластмасовите ушички на песара настрани, като същевременно държите песара между пръстите си.
- Внимателно извадете песара от пластмасовата обвивка.
- Ако песарът падне върху нечиста повърхност, заменете го с нов.

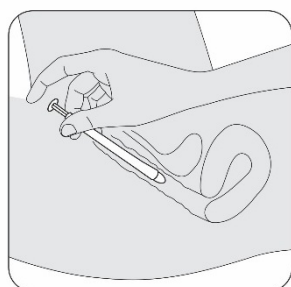


5б. Изправено положение



СТЪПКА 3

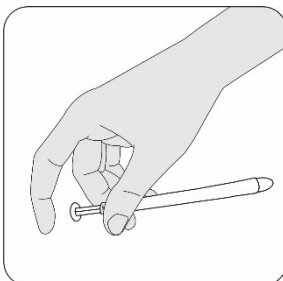
- Поставете плоския край на песара в отворения край на активирания апликатор, както е показано. Вече сте готови да въведете песара във влагалището си.



СТЪПКА 6

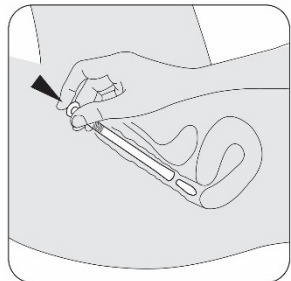
- Внимателно плъзнете края на апликатора на песара във влагалището си, докъдето може спокойно да влезе.

Не използвайте сила.



СТЪПКА 4

- Дръжте апликатора между палеца и средния си пръст.
- Оставете показалеца си свободен, за да натиснете буталото на апликатора, след като апликаторът е поставен във влагалището.



СТЪПКА 7

- Натиснете буталото на апликатора с показалеца си, за да освободите песара.
- Извадете апликатора. Измийте го или го изхвърлете след като сте го използвали в продължение на една седмица (предоставени са два допълнителни апликатора).
- За да измиете апликатора:
 - Разглобете го;
 - Изплакнете двете части за 30 секунди под течаща вода;
 - Избършете с кухненска хартия и го сглобете.

Съхранявайте го на чисто място.

В. Използване на пръст

Следвайте горните указания на Стъпка 2 и след това поставете песара във влагалището с пръста си, докъдето може спокойно да влезе. **Не използвайте сила.**

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC във връзка с окончателния доклад от наложеното неинтервенционално PASS за лекарствения(ите) продукт(и), споменат(и) по-горе, научните заключения на CHMP са, както следва:

Intrarosa (прастерон) е премахнат от списъка за допълнително наблюдение, тъй като е изпълнено условието на разрешението за употреба. Това се отнася до неинтервенционалното PASS - Проучване на лекарствената употреба (Drug Utilisation Study, DUS), за да се опишат основните характеристики, моделите на употреба при жени в постменопауза в ЕС, които започват лечение с Intrarosa, и да се оцени дали предписващите лекари в ЕС спазват противопоказанията, посочени в КХП за ЕС.

Поради това твърдението, че този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение и че това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността, предшествано от обърнат равностраничен черен триъгълник, е премахнато от кратката характеристика на продукта и листовката.

Освен това ПРУ се възползва от възможността да въведе промяна в списъка на локалните представители.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), споменат(и) по-горе, CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск на този(ези) лекарствен(и) продукт(и) е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP е на мнение, че е необходима промяна на условията на разрешението за употреба на лекарствения продукт, споменат по-горе.