

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrinsa 300 микрограма/24 часа трансдермален пластир

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки пластир от 28 cm² съдържа 8,4 mg тестостерон (testosterone) и осигурява 300 микрограма тестостерон за 24 часа.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир

Тънък, прозрачен, елипсовиден трансдермален пластир от матричен тип, състоящ се от три слоя: прозрачен поддържащ филм, адхезивен матричен слой с лекарството и защитно отстраняващо се покритие, което се маха преди прилагане. Върху всяка страна на пластира е отпечатано „T001”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Intrinsa е показана за лечение на разстройство, свързано с намалено желание за полово общуване (НЖПО), при жени с двустранна овариектомия и хистеректомия (хирургично индуцирана менопауза), получаващи едновременно естрогенна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза тестостерон е 300 микрограма. Тя се постига чрез прилагане на пластир два пъти седмично като продължително лечение. Пластирът трябва да се сменя с нов на всеки 3 до 4 дни. Трябва да се носи само по един пластир.

Едновременно лечение с естроген

Подходящата употреба и ограниченията, свързани с естрогенната терапия, трябва да се обмислят преди започване на терапия с Intrinsa и при рутинно преоценяване на лечението. Продължително лечение с Intrinsa се препоръчва, само докато едновременната употреба на естроген се смята за подходяща (т.е. най-ниска ефективна доза за възможно най-кратко време).

Не се препоръчва използването на Intrinsa от пациенти, лекувани с конюгирани конски естрогени (ККЕ), тъй като не е демонстрирана ефикасност (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителност на лечението

Отговорът на лечението с Intrinsa трябва да се оцени в рамките на 3-6 месеца след началото му, за да се установи дали продължителната терапия е подходяща. При пациенти, при които не се отчита значима полза, трябва да се направи преценка и да се обмисли прекратяване на терапията.

Тъй като ефикасността и безопасността на Intrinsa не са оценени в проучвания с по-голяма продължителност от 1 година, се препоръчва оценяване на лечението на всеки 6 месеца.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Intrinsa се препоръчва за употреба при жени с хирургично индуцирана менопауза на възраст до 60 години. Данните за жени над 60-годишна възраст са ограничени, което отговаря на честотата на НЖПО.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Intrinsa в педиатричната популация.

Начин на приложение

Залепващата се повърхност на пластира трябва да се залепи върху чиста, суха област от кожата в долната част на корема под кръста. Мястото на приложение трябва да се променя с интервал от поне 7 дни преди повторно поставяне на същото място. Пластирите не трябва да се залепват върху гърдите или други области на тялото. Препоръчва се минимално набръчкана част от кожата, която не е покрита от стегнати дрехи. Мястото на приложение не трябва да е мазно, наранено или раздразнено. Върху кожата, където ще се постави пластирът, не трябва да се прилагат кремове, лосиони или пудри, за да се избегне нарушаване на залепващите свойства на Intrinsa.

Пластирът трябва да се залепва незабавно след отварянето на сашето и отлепянето на двете части на защитното покритие. Пластирът трябва да се притисне силно към мястото за около 10 секунди, за да се осигури добър контакт с кожата, особено по ръбовете. Ако някоя част от пластира се надигне, трябва да се притисне. Ако пластирът се отлепи по рано от необходимото, той може да бъде залепен отново. Ако същият пластир не може да се залепи отново, трябва да се залепи нов пластир на друго място. И в двата случая трябва да се спазва първоначалната схема на лечение. Пластирът е направен така, че да остава на място при взимане на душ, вана, плуване или спортни занимания.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Известен рак на гърдата, съмнение за наличие или такъв в миналото или наличие или съмнение за друга зависима от естроген неоплазия или друго състояние, отговарящо на противопоказанията за прилагане на естроген.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Андрогенни реакции

Лекарите трябва да следят пациентите си за възможни нежелани андрогенни реакции (напр. акне, промени в растежа на косата или косопад) през редовни интервали по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се самонаблюдават за нежелани андрогенни реакции. Признаците на вирилизация като мутиране на гласа, хирзутизъм или клиторомегалия може да бъдат необратими и трябва да се обмисли прекратяване на лечението. При клинични проучвания тези реакции са били обратими при мнозинството от пациентите (вж. точка 4.8).

Свръхчувствителност

На мястото на приложение може да се появят тежък кожен еритем, локален оток и мехурчета, дължащи се на свръхчувствителност към пластира. Ако това се случи, трябва да се прекрати използването на пластира.

Дългосрочната безопасност, вкл. рак на гърдата

Безопасността на Intrinsa не е оценена в двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания с продължителност над 1 година. Има малко информация относно дългосрочната безопасност, вкл. ефектите върху гърдната тъкан, сърдечно-съдовата система и повишаване на инсулиновата резистентност. Литературните данни относно влиянието на тестостерона върху риска за рак на гърдата при жени са ограничени, непоказателни и противоречиви. Към настоящия момент не е известен дългосрочният ефект на лечението с тестостерон върху гърдите, затова пациентите трябва да бъдат внимателно следени за рак на гърдата в съответствие с текущите приети практики за профилактични прегледи и индивидуалните нужди на пациента.

Сърдечно-съдово заболяване

Няма проучвания при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване. Пациентите със сърдечно-съдови рискови фактори, особено с хипертония, и пациентите с известно сърдечно-съдово заболяване, трябва да бъдат внимателно следени, като се обръща специално внимание на промени на кръвното налягане и теглото.

Пациенти с диабет

При диабетици метаболитните ефекти на тестостерона може да намалят кръвната захар, а от тук и нуждата от инсулин. Няма проучвания при пациенти с диабет мелитус.

Ефекти върху ендометриума

Малко е информацията за ефектите на тестостерона върху ендометриума. Ограничените данни, оценяващи ефекта на тестостерона върху ендометриума не позволяват нито заключения за, нито потвърждаване на връзка с честотата на рак на ендометриума.

Отоци

Отоци (със или без конгестивна сърдечна недостатъчност) може да представляват сериозно усложнение от високи дози тестостерон или други анаболни стероиди при пациенти с налично сърдечно, бъбречно или чернодробно заболяване. Въпреки това, те не се очакват при ниските дози тестостерон, отделяни от пластирите Intrinsa.

Предпазни мерки при употреба

Intrinsa не трябва да се използва при жени с естествена менопауза

Ефикасността и безопасността на Intrinsa при жени с естествена менопауза с НЖПО, приемащи едновременно естроген с или без прогестерон, не е оценена. Intrinsa не се препоръчва за жени с естествена менопауза.

Intrinsa не трябва да се използва при жени, които са едновременно на терапия с ККЕ

Въпреки че Intrinsa е показан за едновременно приложение с естрогенна терапия, не е демонстрирано значимо подобрене на сексуалната функция при подгрупата пациенти, получаващи перорално ККЕ. Затова Intrinsa не трябва да се прилага при жени, които са едновременно на терапия с ККЕ (вж. точка 4.2 и 5.1).

Нива на хормоните на щитовидната жлеза

Андрогените може да понижат нивата на тироксин-свързващия глобулин, водейки до понижени общи серумни нива на T4 и повишено обратно поемане на T3 и T4 от смоли. Нивата на свободните тироидни хормони, обаче, остават непроменени и няма клинични доказателства за тироидна дисфункция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. При едновременно приложение на тестостерон и антикоагуланти ефектът им може да се засили. При пациенти, получаващи перорално антикоагуланти, се налага внимателно следене, особено при започване и спиране на терапията с тестостерон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Intrinsa не трябва да се прилага при жени, които са бременни или може да забременеят.

Тестостеронът може да предизвика вирилизиращи ефекти върху женския фетус, ако се прилага на бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

В случай на неволна експозиция по време на бременност използването на Intrinsa трябва да се прекрати.

Кърмене

Intrinsa не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Intrinsa върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Intrinsa не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, обаче, трябва да бъдат информирани, че има съобщения за поява на мигрена, безсъние, нарушено внимание и диплопия по време на лечението с Intrinsa.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции (30,4 %) са реакции на мястото на приложение. Мнозинството от тези случаи на нежелани реакции са включвали лек еритем и сърбеж и не са довели до отказване на пациентите.

Също така има чести съобщения за хирзутизъм. Повечето съобщения, отнасящи се за брадичката и над горната устна, са леки (≥ 90 %) и по-малко от 1 % от всички пациенти се оттеглят от проучванията поради хирзутизъм. При повечето пациенти хирзутизмът е обратим.

Други често съобщавани андрогенни реакции са акне, мутиране на гласа и алоpecia. Над 90 % от тези съобщения са преценени като леки. При повечето пациенти тези нежелани реакции са обратими. По-малко от 1 % от пациентите се оттеглят от проучванията поради някоя от тези нежелани реакции. Всички останали чести нежелани реакции са отзвучали при болшинството от пациентите.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

По време на 6-месечна двойно-сляпа експозиция следните нежелани реакции са се появили с по-голяма честота в третираната група ($n=549$), отколкото в групата на плацебо ($n=545$) и са оценени от изследователите за възможно или вероятно свързани с лечението с Intrinsa. Ако честотата на някоя нежелана реакция е по-висока в последващите проучвания от фаза III (пациенти, лекувани в Intrinsa $n=1\,498$, пациенти на плацебо $n=1\,297$), тази честота се отразява в таблицата. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Синузит
Нарушения на кръвта и лимфната система			Абнормен фактор на кръвосъсирване
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система			Увеличен апетит
Психични нарушения		Безсъние	Възбуда, безпокойство
Нарушения на нервната система		Мигрена	Нарушено внимание, дисгеузия, нарушено равновесие, хиперестезия, орална парестезия, преходни исхемични атаки
Нарушения на очите			Диплопия, зачервяване на очите
Сърдечни нарушения			Сърцебиене
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Мутиране на гласа	Назална конгестия, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка	Диария, сухота в устата, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хирзутизъм	Акне, алопеция	Екзема, засилено потене, розацея
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Болка в гърдите	Кисти в гърдите, повишено кръвонапълване на клитора, уголемяване на клитора, сърбеж по гениталиите, усещане за парене във влагалището
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на приложение (еритем, сърбеж)		Аназарка, астения, стягане в гърдите, дискомфорт в гърдите
Изследвания		Повишено телло	Абнормни нива на фибриногена в кръвта, ускорен пулс, повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, абнормни показатели на чернодробната функция, повишени триглицериди в кръвта

4.9 Предозиране

Начинът на приложение на Intrinsa прави предозирането малко вероятно. Отстраняването на пластира води до бързо понижаване на серумните нива на тестостерон (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, регулиращи половата система, андрогени, АТС код: G03BA03

Механизъм на действие

Тестостеронът, основният циркулиращ андроген при жените, е естествено срещан стероид, секретирани от яйчниците и надбъбречните жлези. При жени преди менопаузата стойността на производство на тестостерон е 100 до 400 микрограма/24 часа, половината от които е от яйчниците или като тестостерон или като прекурсор. С напредване на възрастта нивата на андрогените спадат при жените. При жени с двустранна овариектомия серумните нива на тестостерона спадат с около 50 % в рамките на дни след операцията.

Intrinsa представлява трансдермална терапия за НЖПО, която подобрява сексуалното влечение и едновременно постига концентрации на тестостерона, съпоставими с тези преди менопаузата.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Intrinsa са оценени в две многоцентрови, двойно-слепи, плацебо-контролирани 6-месечни проучвания при 562 (INTIMATE SM1) и при 533 (INTIMATE SM2) жени с двустранна овариектомия и хистеректомия (хирургично индуцирана менопауза) на възраст от 20 до 70 години с НЖПО и едновременно приложение на естроген. Общата задоволителна сексуална активност (първична крайна точка), сексуално влечение и дистрес, свързан с ниското сексуално влечение (вторична крайна точка) са оценени с утвърдени методи.

В комбинирания анализ на проучването от 24 седмици, разликата в средната честота на общия сбор задоволителни епизоди между Intrinsa и плацебо е била 1,07 на 4 седмици.

В сравнение с жените, получавали плацебо, значително по-висок процент от жените, получавали Intrinsa, са съобщили за полза по трите крайни точки, което според тях е от клинично значение. В комбинираните данни от фаза III, изключвайки пациентите, приемащи перорални ККЕ които не са имали значимо подобрене на сексуалната функция, при 50,7 % от жените (n=274), лекувани с Intrinsa, и при 29,4 % от тези (n=269), лекувани с плацебо, е имало отговор на лечението по отношение на общата задоволителна сексуална активност (първична крайна точка), като отговорът е предефиниран като повишаване на задоволителните активности > 1 за 4 седмици.

Ефектите на Intrinsa са наблюдавани 4 седмици след началото на терапията (първи момент на отчитане) и на всички месечни периоди на отчитане на ефикасността след това.

Ефикасността в сравнение с плацебо е значима при различни подгрупи, включващи пациенти, разпределени по следните изходни характеристики: възраст (всички подгрупи до 65-годишна възраст); тегло (до 80 kg) и двустранна овариектомия (от преди максимум 15 години).

Анализът в подгрупите предполага, че пътищата на въвеждане и видът на едновременно прилагания естроген (трансдермален естрадиол, перорален конюгиран конски естроген (ККЕ), или перорален не-ККЕ) може да повлияят отговора на лечението на пациентите. Анализът на отговорите от основните проучвания от фаза II и III са показали значително подобрене по всичките три главни клинични крайни точки в сравнение с плацебо при пациенти с едновременно приложение на трансдермални или перорални не-ККЕ естрогени. В групата пациенти, приемащи перорален ККЕ, обаче, не е демонстрирано значимо подобрене по отношение на сексуалната активност в сравнение с плацебо (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тестостеронът от Intrinsa преминава през здрава кожа чрез процес на пасивна дифузия, който се контролира основно от проникването през стратум корнеум. Intrinsa е така направена, че систематично да осигурява 300 микрограма/ден. След залепване на пластира върху кожата на корема максималните серумни концентрации на тестостерона се достигат в рамките на 24 - 36 часа, със значителна интериндивидуална вариабилност. Серумните концентрации на тестостерона достигат стационарна концентрация със залепването на втория пластир при схема с двукратно седмично приложение. Intrinsa не е повлияла серумните концентрации на свързващия полови хормони глобулин (СПХГ), естрогените или хормоните на надбъбречната жлеза.

Серумни концентрации на тестостерон и СПХГ при пациенти, приемащи Intrinsa в клинични проучвания за безопасност и ефикасност						
Хормон	Изходни стойности		Седмица 24		Седмица 52	
	N	Средна стойност (СГСС)	N	Средна стойност (СГСС)	N	Средна стойност (СГСС)
Свободен тестостерон (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Общ тестостерон (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
ДХТ (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
СПХГ (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)
ДХТ = дихидротестостерон, СПХГ = свързващ полови хормони глобулин СГСС = Стандартна грешка на средната стойност						

Разпределение

При жени циркулиращият тестостерон е свързан в серума основно със СПХГ (65-80 %) и с албумин (20-30 %), оставяйки само 0,5-2 % като свободна фракция. Афинитетът на свързване със серумния СПХГ е относително висок и се счита, че свързаната със СПХГ фракция не допринася за биологичната активност. Свързването с албумина е с относително нисък афинитет и е обратимо. Свързаната с албумина фракция и свободната фракция се наричат общо "бионаличен" тестостерон. Количеството на СПХГ и албумин в серума и общата концентрация на тестостерон определят разпределението на свободния и бионаличния тестостерон. Серумната концентрация на СПХГ се влияе от пътя на въвеждане на едновременната естрогенна терапия.

Биотрансформация

Тестостеронът се метаболизира основно в черния дроб. Тестостеронът се метаболизира до различни 17-кетостероиди и по-нататъшният метаболизъм води до образуването на неактивни глюкурониди или други конюгати. Активните метаболити на тестостерона са естрадиол и дихидротестостерон (ДХТ). ДХТ има по-висок афинитет към СПХГ, отколкото тестостерона. Концентрациите на ДХТ се повишават успоредно с тези на тестостерон при лечение с Intrinsa. Няма значими разлики в серумните нива на естрадиол и естрон в сравнение с изходните при пациенти, лекувани с Intrinsa до 52 седмици.

След сваляне на пластира Intrinsa серумните концентрации на тестостерона се връщат до стойности, близки до изходните, в рамките на 12 часа поради краткия му терминален експоненциален полуживот (около 2 часа). Няма доказателства за кумулиране на тестостерон при лечение с продължителност 52 седмици.

Елиминиране

Тестостеронът основно се екскретира с урината като конюгати на тестостерона и негови метаболити с глюкуронова и сярна киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните проучвания за тестостерон са демонстрирали само ефекти, които могат да бъдат обяснени със свойствата на хормона.

Установено е, че тестостеронът не е генотоксичен. Неклинични проучвания за връзката между лечение с тестостерон и рак предполагат, че високи дози може да индуцират туморен растеж в половите органи, млечните жлези и черния дроб при експериментални животни. Не е известно значението на тези данни за приложението на Intrinsa при пациенти.

Тестостерон има маскулинизиращ ефект върху женски фетуси на плъхове, когато се прилага на бременни плъхове в периода на органогенезата подкожно в доза 0,5 или 1 mg/ден (като естер на пропионовата киселина).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Поддържащ слой

прозрачен полиетиленов поддържащ филм

Печатно мастило

сънсет жълто FCF (E110)

латолрубин ВК (E180)

син пигмент меден фталоцианин.

Самозалепващ се матричен слой с лекарството

сорбитан олеат

акрилно кополимерно лепило, съдържащо 2-етилхексилакрилат – 1-винил-2-пирилодон кополимер.

Защитно отстраняващо се покритие

силиконизиран полиестерен филм

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Данни за опаковката

Всеки пластр е опакован в запечатано ламинирано саше. Материалът на сашето се състои от хартия с качество за хранителни продукти/LDPE/алуминиево фолио/кополимер на етилен метакрилова киселина (външен към вътрешен слой). Кополимерът на етилен метакриловата киселина (Surlyn) представлява термозапечатващият слой, който позволява двата ламинирани листа на сашето да бъдат термично запечатани, оформяйки сашето. Картонени опаковки от 2, 8 и 24 пластира.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Трансдермалният пластир не трябва да се изхвърля в тоалетната.

Пластирът трябва да се сгъне наполовина, така че лепливата му повърхност да се залепи сама за себе си, и да се изхвърли по безопасен начин, за да се предотврати достъпа на деца до него (напр. в кофата за боклук).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Warner Chilcott UK Limited
Old Belfast Road
Millbrook, Larne
County Antrim
BT40 2SH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/352/001-003

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

Дата на първо разрешаване: 28 юли 2006

Дата на последно подновяване: 28 юли 2011

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. ПРИТЕЖАТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН/ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН/ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен/отговорни за освобождаване на партидите

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
64331 Weiterstadt
Германия

Warner Chilcott France
Parc d'activité de la Grande Brèche
5 rue Désir Prévost
91070 Bondoufle
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара. ПРУ ще продължи да подава ПДБ на всеки 6 месеца, освен ако няма други изисквания от страна на СНМР.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителни дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност, съгласно Плана за управление на риска (ПУР) от 19 септември 2010, представена в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (Кутия с 2, 8 или 24 пластира)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intrinsa 300 микрограма/24 часа трансдермален пластир
Тестостерон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 пластир от 28 cm² съдържа 8,4 mg тестостерон и осигурява 300 микрограма за 24 часа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: сорбитан олеат, 2-етилхексилакрилат – 1-винил-2-пиролidon кополимер, E110, E180, син пигмент меден фталоцианин, полиетилен, силиконизиран полиестерен филм.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 трансдермални пластира
8 трансдермални пластира
24 трансдермални пластира

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да се залепи незабавно след изваждане от сашето.

Преди употреба прочетете листовката.

Трансдермално 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 не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или 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**

Warner Chilcott UK Limited
Old Belfast Road
Millbrook, Larne
County Antrim
BT40 2SH
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/352/001-003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Intrinsa

Пъхнете капачето тук, за да затворите.

Данни, които трябва да съдържа вътрешната страна на капачето

Кога да приложите пластира:

Пластирите трябва да се сменят два пъти седмично. Изберете Вашите два дни и отбележете в квадратчето. Сменяйте пластира само в тези два дни.

- ☐ неделя + сряда
- ☐ понеделник + четвъртък
- ☐ вторник + петък
- ☐ сряда + събота
- ☐ четвъртък + неделя
- ☐ петък + понеделник
- ☐ събота + вторник

Продължете лечението толкова дълго, колкото е предписано от Вашия лекар

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Intrinsa 300 микрограма/24 часа трансдермален пластир
Тестостерон
Трансдермално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 трансдермален пластир

1 пластир от 28 cm² съдържа 8,4 mg тестостерон и осигурява 300 микрограма за 24 часа.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Intrinsa 300 микрограма/24 часа трансдермален пластир Тестостерон (Testosterone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда 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 от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Intrinsa и за какво се използва
2. Преди да използвате Intrinsa
3. Как да използвате Intrinsa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Intrinsa
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА INTRINSA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Intrinsa представлява трансдермален пластир, който постоянно отделя малки количества тестостерон, който се поема в кръвообращението през кожата Ви. Тестостеронът в Intrinsa е същият хормон, който се произвежда естествено при мъжете и жените.

След отстраняване на яйчниците нивата на тестостерон намаляват на половина в сравнение с преди операцията. Намаляването на тестостерона е свързано със слабо сексуално влечение, намаляване на сексуалните мисли и намалена сексуална възбуда. Всички или всеки един от тези проблеми може да причини лични проблеми или трудности във връзката. Медицинският термин за това състояние е Намалено желание за полово общуване – също известно като НЖПО.

Intrinsa се използва за лечение на НЖПО.

Intrinsa е предназначена за употреба от жени до 60-годишна възраст, които:

- имат слабо сексуално влечение, което е причина за лични проблеми или тревога, и
- са с отстранени яйчници, и
- отстранена матка (хистеректомия), и
- получават естрогенна терапия.

Може да отнеме повече от месец, за да забележите подобрение. Ако в рамките на 3-6 месеца не усетите положителен ефект от Intrinsa, трябва да уведомите Вашия лекар, който ще предложи да прекратите лечението.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ INTRINSA

Не използвайте Intrinsa

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към тестостерон или към някоя от останалите съставки на Intrinsa (вижте точка "Допълнителна информация" в края на тази листовка).
- ако знаете, че в миналото сте имали, имате в момента или мислите, че може да имате рак на гърдата, или някакво друго раково заболяване, което Вашият лекар е описал като

причинено или стимулирано от женския хормон естроген, наречени също “естроген-зависими ракови заболявания”.

- ако имате друго състояние, което Вашият лекар смята за неподходящо за използването на естроген и/или тестостерон.

Обърнете специално внимание при употребата Intrinsa

- ако преди сте имали или имате заболяване на сърцето, черния дроб или бъбреците. Отокът може да представлява тежко усложнение от високи дози тестостерон, това обаче, не се очаква при ниската доза тестостерон, доставяна от пластира Intrinsa.
- ако имате рак на лигавицата на матката (ендометриален рак), трябва да знаете, че има малко информация относно ефектите на тестостерона върху маточната лигавица (ендометриума).
- ако имате диабет, тъй като тестостеронът може да понижи кръвната захар.
- ако преди сте имали или имате прекалено изразено акне като възрастни, окосмяване по тялото или лицето, косопад, уголемяване на клитора или мутиране на гласа и дрезгав глас.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар преди да започнете да използвате Intrinsa. Вашият лекар ще Ви посъветва какво трябва да правите.

Ефикасността на Intrinsa е намалена, ако естрогенната терапия е от определен вид (“конюгирани конски естрогени”). Затова трябва да обсъдите с Вашия лекар какъв естроген приемате и той ще може да Ви посъветва кой тип естроген е подходящ заедно с Intrinsa.

Ако спрете естрогенното лечение, трябва да престанете да използвате и Intrinsa. Запомнете, че естрогените трябва да се прилагат за възможно най-кратко време.

Използвайте Intrinsa само докато имате положителен ефект от лечението. Няма информация за безопасността на Intrinsa за повече от 12 месеца.

Данните за приложение при жени над 60-годишна възраст са ограничени. Intrinsa е предназначена за употреба от жени до 60-годишна възраст, при които яйчниците и матката са отстранени.

Не е известно, дали Intrinsa повишава риска за рак на гърдата и рак на ендометриума. Вашият лекар ще Ви следи внимателно за рак на гърдата и рак на ендометриума.

Деца и юноши

Intrinsa не е предназначен за употреба при деца и юноши.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (антикоагуланти).

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Intrinsa е показан само за жени в менопауза, след отстраняване на яйчниците и матката. Не използвайте Intrinsa ако сте, подозирате, че е възможно да сте бременна или можете да забременеете, защото това може да увреди нероденото дете.

Не използвайте Intrinsa ако кърмите, защото това може да увреди детето.

Шофиране и работа с машини

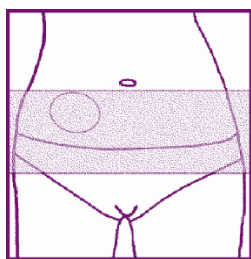
Можете да шофирате и да работите с машини докато използвате Intrinsa.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ INTRINSA

Винаги използвайте Intrinsa точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни за инструкциите или ако искате повече информация, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е един пластир два пъти седмично (на всеки 3 до 4 дни), вижте по-долу "Как и кога да смените пластира". Активното вещество се освобождава от пластира постоянно за период от 3 до 4 дни (което съответства на 300 микрограма за 24 часа) и се абсорбира през кожата Ви.

Къде да залепите пластира

- Залепете пластира върху **долната част на корема**, под кръста. **Не** залепвайте пластира на гърдите или на задните части.



Уверете се, че кожата Ви на мястото на приложение е:

- ✓ чиста и суха (да не е намазана с лосиони, овлажнители или пудри)
 - ✓ възможно най-гладка (без големи бръчки или кожни гънки)
 - ✓ без наранявания или раздразнения (без обриви или други кожни проблеми)
 - ✓ малко вероятно да има силно триене с дрехите
 - ✓ по възможност без окосмяване.
- Когато сменяте пластира, залепете новия **в друга област** от кожата **на корема Ви**, иначе има по-голям риск от раздразнение на кожата.
 - Трябва да се носи само **един** пластир.
 - Ако използвате също и пластири с естроген, уверете се, че пластирът Intrinsa не се застъпва с другия пластир.
 - Поне една седмица след като сте махнали пластира не залепвайте нов пластир на същото място.

Как да залепите пластира

Стъпка 1 Разкъсайте сашето. Не използвайте ножици, тъй като може случайно да увредите пластира. Извадете пластира. Поставете пластира веднага след изваждането му от сашето.



Стъпка 2 Докато държите пластира, отлепете половината от защитното покритие върху залепващата повърхност на пластира. Избягвайте да докосвате с пръсти залепващата повърхност на пластира.



Стъпка 3 Поставете залепващата повърхност на пластира върху избраната област от кожата. Притиснете силно залепващата повърхност за около 10 секунди.



Стъпка 4 Огънете пластира обратно и внимателно отстранете и другата половина от защитното покритие. Притиснете целия пластир силно към кожата с дланта на ръката за около 10 секунди. Притиснете с пръст ръбовете, за да залепнат добре към кожата. Ако някоя част от пластира се надигне, тя трябва да се притисне.



Как и кога да смените пластира

- Ще трябва да сменяте пластира на всеки 3 до 4 дни, което означава да използвате по **два пластира на седмица**. Това означава, че ще носите единия пластир 3 дни, а другия - 4. Решете в кои два дни от седмицата ще сменяте пластира и го сменяйте всяка седмица в тези два дни.

Пример: Ако решите да започнете лечението в понеделник, ще трябва да сменяте пластира винаги в четвъртък и понеделник.

- ☐ неделя + сряда
- ☒ понеделник + четвъртък
- ☐ вторник + петък
- ☐ сряда + събота
- ☐ четвъртък + неделя
- ☐ петък + понеделник
- ☐ събота + вторник

Като напомняне отбележете върху картонената опаковка дните, които сте избрали за смяна на пластира.

В деня за смяна на пластира махнете използвания и веднага залепете новия в **друг участък** от кожата **на корема Ви**. Продължете лечението толкова дълго, колкото Ви съветва Вашият лекар.

- Сгънете използвания пластир на две така, че двете половинки да залепнат една към друга, и го изхвърлете по безопасен начин, за да бъде недостъпен за деца (напр. в кошчето за боклук). Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията (не ги пускайте в тоалетната). Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте вече непотребни лекарства. Тези мерки спомагат за опазване на околната среда.

Какво трябва да знаете за взимане на душ, вана и спортни занимания?

Докато носите пластира, Вие може да взимате душ, вана, да плувате и да спортувате както обичайно. Пластирът е така направен, че да остане на място при такива дейности. Въпреки това не търкайте прекалено силно мястото, където е залепен пластирът.

Какво трябва да знаете за излагане на слънце?

Винаги проверявайте, че пластирът е покрит от дрехи.

Ако пластирът се разхлаби, разлепи по ръбовете или падне?

Ако пластирът започне да се разлепва, може да успеете да го залепите отново, притискайки го силно. Ако не успеете – махнете разхлабения пластир и залепете нов. След това продължете със смяната на пластира в дните по обичайната схема, дори ако това означава да свалите пластира без да сте го носили 3-4 дни.

Ако сте използвали повече пластири от необходимото

Ако сте си поставили повече от един пластир едновременно

Махнете **всички пластири**, залепени на кожата Ви, и потърсете допълнителна информация от Вашия лекар или фармацевт как да продължите лечението с Intrinsa. Не е вероятно предозиране на Intrinsa, ако се използва по предписание, защото след свалянето на пластира тестостеронът бързо се отстранява от тялото.

Ако сте пропуснали да използвате един пластир

Ако сте забравили да смените пластира

Сменете пластира веднага след като се сетите и след това продължете със смяната на пластира в дните по обичайната схема, дори ако това означава да свалите пластира без да сте го носили 3-4 дни. Ако се върнете към обичайната схема, ще Ви е по-лесно да помните, кога да смените пластира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

Уведомете **незабавно** Вашия лекар:

- ако имате косопад (честа нежелана лекарствена реакция, която може да засегне до 1 на 10 души), уголемяване на клитора (нечеста нежелана лекарствена реакция, която може да засегне до 1 на 100 души), увеличаване на окосмяването по брадичката или над горната устна (много честа нежелана лекарствена реакция, която може да засегне повече от 1 на 10 души), мутиране на гласа или дрезгавост (честа нежелана лекарствена реакция), дори ако тези нежелани реакции са леки. Обикновено те са обратими, ако лечението с Intrinsa се прекрати.

Трябва сами да следите за засилване на акнето (честа нежелана лекарствена реакция), засилване растежа на косми по лицето, косопад, мутиране на гласа или уголемяване на клитора - всичко това може да са белези на нежелани реакции на тестостерона, който е активната съставка на Intrinsa.

- ако забележите някакви кожни реакции на мястото на приложение (много честа нежелана лекарствена реакция), като зачервяване, оток или поява на мехурчета. В случай на тежки реакции на мястото на приложение лечението трябва да се прекрати.

Други чести нежелани реакции

Повечето от тях са леки и обратими.

- мигрена
- безсъние/нарушен сън
- болка в гърдите
- покачване на теглото
- болка в корема

Други нечести нежелани реакции

Повечето от тях са леки и обратими.

- синусит (възпаление на носните синуси)
- отклонение във фактора на кръвосъсирване
- свръхчувствителност (алергични реакции)
- увеличен апетит
- възбуда
- безпокойство
- нарушено внимание,
- дисгеузия (извращение на вкуса)
- нарушено равновесие,
- хиперестезия (неестествено повишаване на чувствителността към различни дразнители)
- орална парестезия (мравучкане или изтръпване в устата)
- преходен исхемичен пристъп (мини инсулт)
- диплопия (двойно виждане)
- зачервяване на очите
- сърцебиене (учестен и неравномерен пулс)
- запушен нос
- стягане в гърлото
- диария
- сухота в устата
- гадене
- екзема
- засилено потене
- розацея (зачервяване на лицето)
- артрит
- кисти в гърдите
- кръвонапълване на клитора
- генитален прурит (стробж по гениталиите)
- усещане за парене във влагалището
- аназарка (генерализиран оток на кожата)
- астения (недостиг на енергия и сила)
- стягане в гърдите
- дискомфорт в гърдите
- променени нива на фибриногена в кръвта (променено кръвосъсирване)
- ускорен пулс
- повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, отклонения в чернодробните функционални показатели, повишени триглицериди в кръвта (всичките показатели на чернодробната функция)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ INTRINSA

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте Intrinsa след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да не се съхранява в хладилник или замразява.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията (не ги пускайте в тоалетната) или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Intrinsa

Активното вещество е тестостерон. Всеки пластир съдържа 8,4 mg тестостерон и отделя по 300 микрограма тестостерон за 24 часа.

Другите съставки са: сорбитан олеат, 2-етилхексилакрилат – 1-винил-2-пирилодон кополимер
Поддържащ слой

прозрачен полиетиленов поддържащ филм, напечатан с мастило, съдържащо сънсет жълто FCF (E110), латолрубин ВК (E180) и син пигмент меден фталоцианин.

Защитно отстраняващо се покритие
силиконизиран полиестерен филм.

Как изглежда Intrinsa и какво съдържа опаковката

Intrinsa представлява тънък, прозрачен, елипсовиден пластир с отпечатан отгоре надпис "T001". Всеки пластир е запечатан в саше.

Предлагат се следните видове опаковки: 2, 8 и 24 пластира. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Warner Chilcott UK Limited
Old Belfast Road
Millbrook, Larne
County Antrim
BT40 2SH
Великобритания

Производител

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4
64331 Weiterstadt
Германия

Warner Chilcott France
Parc d'activité de la Grande Brèche
5 rue Désir Prévost
91070 Bondoufle
Франция

Дата на последно одобрение на листовката

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

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

ОСНОВАНИЯ ЗА ЕДНО ДОПЪЛНИТЕЛНО ПОДНОВЯВАНЕ

Основания за едно допълнително подновяване

Въз основа на данните, които са публикувани след първоначалното разрешаване за употреба, СНМР счита, че съотношението полза/риск за Intrinsa остава положително, но че профилът на безопасност трябва да се проследява внимателно по следните причини:

Употребата извън одобрените показания представлява риск по отношение на безопасността. СНМР е загрижен, че данните от проучването THIN (The Health Improvement Database) предполагат, че около 70% от потребителите не отговарят на показанията.

СНМР реши, че ПРУ трябва да продължи да подава ПДБ на всеки 6 месеца.

Затова, въз основа на профила на безопасност на Intrinsa, който налага подаване на ПДБ на всеки 6 месеца, СНМР реши, че ПРУ трябва да подаде едно допълнително заявление за подновяване след 5 години.