

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Intrarosa 6,5 mg vaginální kulička

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna vaginální kulička obsahuje prasteronum (prasteron) 6,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální kulička

Bílá až téměř bílá vaginální kulička ve tvaru projektilu o délce přibližně 28 mm a průměru 9 mm na nejširším konci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Intrarosa je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých příznaků atrofické vulvovaginitidy u postmenopauzálních žen.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 6,5 mg prasteronu (jedna vaginální kulička), podávaná jednou denně před spaním.

Léčbu přípravkem Intrarosa u postmenopauzálních žen je vhodné zahájit pouze v případě příznaků, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutné minimálně jednou za 6 měsíců pečlivé posouzení rizik a přínosů léčby. Přípravek Intrarosa se má podávat pouze po dobu, kdy přínosy převažují nad riziky.

V případě zapomenutí dávky je nutné ji použít, jakmile si pacientka vzpomene. Pokud však má být další dávka podána za méně než 8 hodin, pacientka má zapomenutou dávku vynechat. Není vhodné použít dvě vaginální kuličky ve snaze nahradit zapomenutou dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacientky

U starších žen není úprava dávky nutná.

Pacientky s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

Přípravek Intrarosa je určen k lokální terapii ve vagině, proto není u postmenopauzálních žen s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo jakoukoli jinou systémovou anomálií či onemocněním nutné dávku upravovat.

Pediatrická populace

U mladých dívek jakékoli věkové skupiny neexistuje žádné relevantní použití přípravku Intrarosa v indikaci postmenopauzální atrofické vulvovaginitidy.

Způsob podání

Vaginální podání

Přípravek Intrarosa lze zavést do vaginy prstem nebo pomocí aplikátoru, který je součástí balení. Vaginální kuličku je třeba zavést do vaginy dostatečně hluboko, ale bez použití síly.

Při zavádění pomocí aplikátoru je nutné dodržovat následující kroky:

1. Před použitím je nutné aplikátor aktivovat (vytažením pístu).
2. Plochý konec vaginální kuličky je třeba vložit do otevřeného konce aktivovaného aplikátoru.
3. Aplikátor je třeba zavést do vaginy, co nejhlouběji to pohodlně půjde bez nutnosti použití síly.
4. Stisknutím pístu aplikátoru dojde k uvolnění vaginální kuličky.
5. Aplikátor je třeba vytáhnout a rozložit. Oba díly aplikátoru se pak mají 30 sekund oplachovat pod tekoucí vodou, poté otřít papírovým ručníkem a znovu složit. Aplikátor se má až do dalšího použití uchovávat na čistém místě.
6. Každý aplikátor je třeba po jednom týdnu používání zlikvidovat (součástí balení jsou dva náhradní aplikátory).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- nediodagnostikované vaginální krvácení;
- potvrzený karcinom prsu, karcinom prsu v anamnéze, suspektní karcinom prsu;
- potvrzené nebo suspektní estrogen-dependentní maligní tumory (např. karcinom endometria);
- neléčená hyperplazie endometria;
- akutní jaterní onemocnění nebo anamnéza jaterního onemocnění, pokud se testy jaterních funkcí nevrátily do normy;
- dřívější nebo stávající žilní tromboembolické příhody (VTE) (hluboká žilní trombóza, plicní embolie);
- známé trombofilní poruchy (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antithrombinu, viz bod 4.4);
- aktivní nebo nedávné arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu);
- porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu přípravkem Intrarosa u postmenopauzálních žen je vhodné zahájit pouze v případě příznaků, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je minimálně jednou za 6 měsíců nutné pečlivě opětovně zvážit rizika a přínosy a přípravek Intrarosa podávat pouze pokud z odborného pohledu převažují přínosy nad riziky léčby.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením léčby přípravkem Intrarosa je třeba odebrat úplnou osobní a rodinnou anamnézu. Ze zjištěných údajů a kontraindikací přípravku, zvláštních upozornění a opatření pro použití bude vycházet fyzikální vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsou). Během léčby se doporučují pravidelné kontroly. Jejich četnost a charakter je nutné individuálně přizpůsobit dané pacientce. Pacientky je nutné poučit o tom, které změny na prsou je třeba hlásit lékaři nebo zdravotní sestře (viz část „Karcinom prsu“ níže). Vyšetření, včetně cytologického stěru (test podle Papanicolaoua) a měření krevního tlaku, je třeba provést v souladu s aktuálně platnou screeningovou praxí s přihlédnutím k individuálním klinickým potřebám pacientky.

Stavy vyžadující dohled

- V případě přítomnosti kterýchkoli z následujících stavů, jejich přítomnosti v anamnéze a/nebo jejich zhoršení během těhotenství nebo předchozí hormonální léčby je nutné pacientku pečlivě sledovat. Je potřeba mít na paměti, že tyto stavy se mohou během léčby přípravkem Intrarosa znovu objevit nebo zhoršit, zejména:
 - leiomyom (děložní fibroid) nebo endometrióza
 - rizikové faktory pro tromboembolické onemocnění (viz níže)
 - rizikové faktory vzniku estrogen-dependentních tumorů, např. dědičnost 1. stupně pro karcinom prsu
 - hypertenze
 - jaterní onemocnění (např. adenom jater)
 - diabetes mellitus s poškozením cév nebo bez něj
 - cholelitiáza
 - migréna nebo (těžká) bolest hlavy
 - systémový lupus erythematosus
 - anamnéza hyperplazie endometria (viz níže)
 - epilepsie
 - astma
 - otoskleróza

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je nutné ukončit v případě zjištěných kontraindikací a v následujících situacích:

- žloutenka nebo zhoršení jaterních funkcí
- významné zvýšení krevního tlaku
- nový vznik migrenózního typu bolesti hlavy
- těhotenství

Hyperplazie a karcinom endometria

- Estrogen je metabolit prasteronu. U žen s intaktní dělohou se při dlouhodobém podávání exogenních estrogenů zvyšuje riziko hyperplazie a karcinomu endometria. V klinických studiích u žen s délkou léčby 52 týdnů nebyly hlášeny žádné případy hyperplazie endometria. Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s hyperplazií endometria.
- S estrogenními přípravky určenými k vaginálnímu podání, kdy systémová expozice estrogenů zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí, se nedoporučuje přidávat progestagen.
- Endometriální bezpečnost dlouhodobého lokálního vaginálního podávání prasteronu nebyla hodnocena déle než jeden rok. Z toho důvodu je v případě opakování léčby nutná kontrola alespoň jednou ročně.
- V případě krvácení nebo špinění kdykoli během léčby je nutné vyšetřit příčiny. Diagnostika může zahrnovat biopsii endometria za účelem vyloučení malignity endometria.
- Stimulace samotnými estrogeny může vést k premaligní nebo maligní transformaci reziduálních ložisek endometriózy. Z toho důvodu se při použití tohoto přípravku u žen, které kvůli endometrióze podstoupily hysterektomii, doporučuje obezřetnost, hlavně pokud mají potvrzenou reziduální endometriózu, jelikož vaginálně podávaný prasteron nebyl hodnocen u žen s endometriózou.

Prasteron se metabolizuje na estrogenní sloučeniny. Se systémovou hormonální substituční terapií (HRT) jsou spojována následující rizika, která se v menší míře vztahují k přípravkům s obsahem estrogenů k vaginálnímu podání, kdy systémová expozice estrogenů zůstává v normálním postmenopauzálním rozmezí. V případě dlouhodobého nebo opakovaného použití tohoto přípravku je však nutné na to myslet.

Karcinom prsu

Celkové důkazy naznačují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogenů a progesteronu a případně i čistě estrogenní systémovou HRT v závislosti na její délce. Zvýšené riziko

je zjevné po několika letech užívání. Po ukončení léčby se však po několika letech (nanejvýše pěti) vrací na výchozí úroveň.

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s aktivním karcinomem prsu ani anamnézou tohoto onemocnění. Ve skupině 1 196 žen vystavených dávce 6,5 mg prasteronu byl v týdnu 52 hlášen jeden případ karcinomu prsu. Tato úroveň je pod incidencí pozorovanou u normální populace stejného věku.

Karcinom ovaria

Karcinom ovaria je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují lehce zvýšené riziko u žen užívajících čistě estrogenní systémovou HRT, které se projevuje do 5 let od použití a po ukončení léčby opět klesá.

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s aktivním karcinomem ovaria ani anamnézou tohoto onemocnění. Ve skupině 1 196 žen vystavených dávce 6,5 mg prasteronu byl hlášen jeden případ karcinomu ovaria. Tato úroveň je nad incidencí pozorovanou u normální populace stejného věku. Důležité je, že tento případ se objevil před zahájením léčby. Pacientka byla nositelkou mutace BRCA1.

Abnormální cervikální stěr

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s abnormálními cervikálními stěry (atypické dlaždicové buňky nejasného významu (ASCUS)) nebo horšími. Případy abnormálních cervikálních stěrů odpovídající ASCUS nebo dlaždicobuněčné intraepiteliální lézi nízkého stupně (LSIL) byly hlášeny u žen léčených dávkou 6,5 mg prasteronu (s frekvencí „časté“).

Žilní tromboembolické onemocnění

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s aktivním žilním tromboembolickým onemocněním ani anamnézou tohoto onemocnění.

- Systémová HRT je spojena s 1,3 až 3násobným rizikem rozvoje žilních tromboembolických příhod (VTE), tzn. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce HRT než později (viz bod 4.8).
- Pacientky se známými trombofilními stavy mají zvýšené riziko VTE a HRT může toto riziko zvyšovat. HRT je tudíž u takových pacientek kontraindikována (viz bod 4.3).
- Mezi obecně uznávané rizikové faktory VTE patří použití estrogenů, vyšší věk, velký chirurgický výkon, dlouhodobá imobilizace, obezita ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství / poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a maligní nádorové onemocnění. Neexistuje žádný konsenzus k možné úloze varikózních žil u VTE.
Podobně jako u všech pacientů po operaci je po zákroku nutné zajistit opatření k prevenci VTE. Pokud má po plánovaném chirurgickém výkonu následovat delší imobilizace, doporučuje se 4 až 6 týdnů před tím dočasné přerušit HRT. Léčba se nemá obnovovat, dokud nebude pacientka plně mobilní.
- U žen bez osobní anamnézy VTE, ale s příbuzným prvním stupně s anamnézou trombózy v nízkém věku lze po pečlivém zvážení omezení screeningu nabídnout screening (screening identifikuje pouze část trombofilních vad).
Pokud bude identifikována trombofilní vada, která vedla u rodinných příslušníků k trombóze, nebo pokud je vada „závažná“ (např. deficit antithrombinu, proteinu S nebo proteinu C nebo kombinace vad), je HRT kontraindikována.
- U pacientek již užívajících chronickou antikoagulační léčbu je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika použití HRT.
- Pokud se po zahájení léčby rozvine VTE, léčbu přípravkem Intrarosa je nutné ihned ukončit. Pacientky je třeba poučit, aby v případě výskytu možného příznaku tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi, dyspnoe) ihned kontaktovaly svého lékaře.

Jeden případ plicní embolie byl hlášen během klinických studií ve skupině s 6,5 mg prasteronu a jeden ve skupině s placebem.

Ischemická choroba srdeční (CAD)/hypertenze

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s nekontrolovanou hypertenzí (krevní tlak nad 140/90 mmHg) a kardiovaskulárními onemocněními. V klinických studiích byly hlášeny případy hypertenze s frekvencí „méně časté“. V obou skupinách (6,5 mg prasteronu a placebo) byly pozorovány podobné incidence. Během klinických studií nebyly hlášeny žádné případy ischemické choroby srdeční.

Ischemická cévní mozková příhoda

Čistě estrogenní systémová terapie je spojena s až 1,5násobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou, která uplynula od menopauzy. Jelikož je však výchozí riziko cévní mozkové příhody silně závislé na věku, celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT se s věkem bude zvyšovat (viz bod 4.8).

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s aktivním arteriálním tromboembolickým onemocněním ani anamnézou tohoto onemocnění. Během klinických studií nebyly hlášeny žádné případy arteriálního tromboembolického onemocnění.

Další stavy pozorované u HRT

- Estrogeny mohou způsobovat retenci tekutin. Pacientky se srdeční nebo renální dysfunkcí tudíž vyžadují pečlivé sledování.
- Ženy s preexistující hypertriacylglycerolemií je nutné během estrogenní substituční terapie nebo HRT pečlivě sledovat, jelikož při terapii estrogenem v případě tohoto stavu byly pozorovány vzácné případy významného nárůstu plazmatické hladiny triacylglycerolů s následnou pankreatitidou.
- Estrogeny zvyšují hladinu globulinu vázajícího hormony štítné žlázy (TBG), což dle měření hladiny jódu vázaného na proteiny (PBI), hladin T4 (v koloně nebo pomocí radioimunoanalýzy) nebo hladin T3 (pomocí radioimunoanalýzy) vede ke zvýšení celkové hladiny tyroidních hormonů v krevním oběhu. Snižuje se zpětné vychytávání T3, což se odráží v podobě zvýšeného TBG. Koncentrace volného T4 a T3 se nemění. Jiné vazebné proteiny mohou být v séru zvýšené, tzn. globulin vázající kortikoidy (CBG), globulin vázající pohlavní hormony (SHBG), což vede ke zvýšení hladiny cirkulujících kortikosteroidů, resp. pohlavních hormonů. Koncentrace volných nebo biologicky aktivních hormonů se nemění. Jiné plazmatické proteiny mohou být zvýšené (angiotensin/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- HRT nezlepšuje kognitivní funkce. Určité důkazy naznačují zvýšené riziko pravděpodobnosti demence u žen, které začnou užívat kontinuální kombinovanou nebo čistě estrogenní HRT po 65. roce věku.

V klinických studiích s přípravkem Intrarosa nebylo pozorováno žádné z těchto onemocnění.

Ženy s vaginální infekcí je před zahájením používání přípravku Intrarosa nutné léčit odpovídající antimikrobiální terapií.

Vzhledem k tání čípkového základu v přípravku může v kombinaci s očekávaným zvýšením vaginální sekrece v důsledku léčby docházet k vaginálnímu výtoku. Tento stav však nevyžaduje ukončení léčby přípravkem Intrarosa (viz bod 4.8).

Je třeba se vyhnout používání přípravku Intrarosa v kombinaci s kondomy, pesary nebo cervikálními kloboučky vyrobenými z latexu, jelikož přípravek může poškodit pryž, která je jejich součástí.

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s probíhající hormonální terapií: HRT (samostatné estrogeny nebo jejich kombinace s progesterony) a androgenní léčba.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se systémovou HRT (čistě estrogenní nebo kombinace estrogenu a progesteronu nebo androgenní léčba) nebo vaginálními estrogeny nebylo hodnoceno. Z toho důvodu se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Intrarosa není indikován u premenopauzálních žen ve fertilním věku, včetně těhotných žen.

Pokud během léčby přípravkem Intrarosa dojde k otěhotnění, je nutné léčbu ihned ukončit. Údaje o používání přípravku Intrarosa u těhotných žen nejsou k dispozici.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity u zvířat (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Kojení

Přípravek Intrarosa není indikován v období kojení.

Fertilita

Přípravek Intrarosa není indikován u žen ve fertilním věku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Intrarosa nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byl vaginální výtok. Způsobuje jej tání čípkového základu použitého jako pomocné látky v kombinaci s očekávaným zvýšením vaginální sekrece v důsledku léčby. V případě rozvoje vaginálního výtoku není nutné léčbu přípravkem Intrarosa ukončit (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky získané z klinických studií s 6,5 mg prasteronu jsou shrnuty v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované u prasteronu 6,5 mg pesarů v klinických studiích

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Sekrece v místě aplikace	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Abnormální cervikální stěr (většinou ASCUS nebo LGSIL)	Cervikální/děložní polypy Útvar v prsu (benigní)
Vyšetření	Kolísání tělesné hmotnosti	-

Riziko karcinomu prsu

- U žen užívajících kombinovanou terapii s estrogenem a progesteronem po dobu více než 5 let bylo hlášeno až 2násobně zvýšené riziko karcinomu prsu.

- U uživatelů čistě estrogenní terapie je jakékoli zvýšení rizika podstatně nižší než u uživatelů kombinovaných přípravků s estrogenem a progesteronem.
- Míra rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).
- Výsledky největší randomizované placebem kontrolované klinické studie (studie WHI) a nejrozsáhlejší epidemiologické studie (MWS) jsou uvedeny níže.

Million Women study – Předpokládané dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Další případy na 1 000 žen bez anamnézy užívání HRT po dobu 5 let ^{*1}	Poměr rizika a 95% CI#	Další případy na 1 000 uživatelů HRT během 5 let (95% CI)
HRT samotnými estrogeny			
50-65	9-12	1,2	1–2 (0–3)

#Celkový poměr rizika. Poměr rizika není konstantní, ale s delší dobou užívání se bude zvyšovat.

Poznámka: Jelikož se výchozí incidence rakoviny prsu v jednotlivých zemích EU liší, počet dalších případů rakoviny prsu se bude také proporcionálně měnit.

US WHI studie – dodatečné riziko karcinomu prsu po 5letém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen v rameni s placebem během 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelů HRT během 5 let (95% CI)
CEE samotný estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0) ^{*2}

Karcinom ovaria

Použití čistě estrogenní nebo kombinované estrogenní a progesteronové HRT bylo spojeno s lehce vyšším rizikem karcinomu ovaria (viz bod 4.4).

Metaanalýza 52 epidemiologických studií ukázala zvýšené riziko karcinomu ovaria u žen aktuálně užívajících HRT ve srovnání se ženami, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43, 95% CI 1,31 až 1,56). U žen ve věku 50 až 54 let užívajících HRT po dobu 5 let připadá přibližně 1 další případ na 2 000 uživatelů. U žen ve věku 50 až 54 let neužívajících HRT bude karcinom ovaria za 5 let diagnostikován asi u 2 žen z 2 000.

Riziko žilních tromboembolických příhod

HRT je spojena s 1,3 až 3násobným zvýšením relativního rizika rozvoje žilních VTE, tzn. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT (viz bod 4.4). Níže naleznete výsledky studií WHI:

WHI studie – dodatečné riziko VTE po 5letém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen v rameni s placebem během 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelů HRT
Samostatný estrogen podávaný perorálně^{*3}			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

1 *Dle výchozí incidence v rozvinutých zemích

2 *Klinická studie WHI u žen bez dělohy, které neprokázalo zvýšení rizika rakoviny prsu

3 *Klinická studie u žen bez dělohy

Riziko ischemické choroby srdeční

- Riziko ischemické choroby srdeční je lehce zvýšeno u uživatelů kombinované estrogenní a progesteronové HRT ve věku nad 60 let (viz bod 4.4).

Riziko ischemické cévní mozkové příhody

- Použití čistě estrogenní a kombinované estrogenní a progesteronové terapie je spojeno s až 1,5 násobným zvýšením relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody není během užívání HRT zvýšeno.
- Toto relativní riziko nezávisí na věku nebo délce užívání, ale jelikož je výchozí riziko významně závislé na věku, bude se celkové riziko cévní mozkové příhody u žen užívajících HRT s věkem zvyšovat (viz bod 4.4).

WHI studie kombinované – dodatečné riziko ischemické cévní mozkové příhody*⁴ po 5letém užívání

Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1 000 žen v rameni s placebem během 5 let	Poměr rizika a 95% CI	Další případy na 1 000 uživatelů HRT během 5 let
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

Ve spojení s estrogenní/progesteronní léčbou byly hlášeny další nežádoucí účinky:

- onemocnění žlučníku
- onemocnění kůže a podkožní tkáně: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulární purpura
- pravděpodobná demence ve věku vyšším než 65 let (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje vaginální výplach.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, ATC kód: G03XX01.

Mechanismus účinku

Přípravek Intrarosa obsahuje léčivou látku prasteron, tj. dehydroepiandrosteron (DHEA), který je biochemicky a biologicky identický s endogenním lidským DHEA, prekurzorovým steroidem, který je

⁴ *Ischemická a hemoragická cévní mozková příhoda se nerozlišovaly

sám o sobě inaktivní a konvertuje se na estrogény a androgeny. Přípravek Intrarosa se tudíž liší od estrogenních přípravků, jelikož dodává také androgenní metabolity.

Ve vaginální sliznici dochází k estrogenem mediovanému zvýšení počtu superficiálních a intermediálních buněk a k poklesu počtu parabazálních buněk. Kromě toho se vaginální pH snižuje směrem k normálnímu rozmezí a podporuje tak růst normální bakteriální flóry.

Klinická účinnost

Fyziologická odpověď (objektivní parametry)

Údaje o účinnosti byly získány ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických pivotních klinických studií fáze III v USA a Kanadě (ERC-231/klinická studie 1 a ERC-238/klinická studie 2), prováděných u postmenopauzálních žen ve věku 40 až 80 let (průměrný věk = 58,6 let v klinické studii 1 a 59,5 let v klinické studii 2) s atrofickou vulvovaginitidou (VVA). Ve výchozí úrovni měly ženy ve vaginálním stěru $\leq 5,0$ % superficiálních buněk, vaginální pH $> 5,0$ a jako nejvíce obtěžující příznak (MBS) VVA identifikovaly dyspareunii (středně těžkou až těžkou). Po 12 týdnech denní léčby vaginální kuličkou s 6,5 mg prasteronu ($n = 81$ v klinické studii 1 a $n = 325$ v klinické studii 2) došlo ke změně od výchozí úrovně ve srovnání s léčbou placebem ($n = 77$ v klinické studii 1 a $n = 157$ v klinické studii 2) a byla prokázána významná zlepšení 3 koprimárních cílových parametrů ve srovnání s placebem v obou studiích, jmenovitě zvýšení procentuálního poměru superficiálních buněk ($p < 0,0001$), snížení procentuálního poměru parabazálních buněk ($p > 0,0001$) a pokles vaginálního pH ($p < 0,0001$).

Příznaky (subjektivní parametry)

MBS dyspareunie (koprimární cílový parametr), byl hodnocen ve výchozí úrovni a v týdnu 12 s následujícím popisem tíže: žádná = 0, mírná = 1, střední = 2, závažná = 3. Tabulka 2 uvádí průměrnou změnu skóre závažnosti dyspareunie MBS po 12 týdnech se spojeným statistickým testováním rozdílu ve srovnání s placebem pro klinickou studii 1 (ERC-231) a klinickou studii 2 (ERC-238).

Tabulka 2: Primární analýza účinnosti – změna od výchozí úrovně po týden 12 v nejvíce obtěžujícím příznaku dyspareunii (populace ITT; LOCF)

Studie	Dyspareunie		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Hodnota p
Klinická studie 1	-1,27	-0,87	0,0132
Klinická studie 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabulka 3 uvádí procentuální poměry subjektů, které hlásily změnu jejich MBS dyspareunie v týdnu 12 (ve srovnání s výchozí úrovní). „Zlepšení“ bylo definováno jako pokles skóre závažnosti o 1 nebo více. „Úleva“ byla definována jako žádné nebo pouze mírné příznaky v týdnu 12. „Významné zlepšení“ bylo omezeno na pacientky se středně těžkým nebo těžkým MBS ve výchozí úrovni a následnou změnou z těžké na mírnou úroveň nebo z těžké či středně těžké úrovně na žádné potíže.

Tabulka 3: Procentuální podíl pacientek se zlepšením, úlevou nebo významným zlepšením MBS dyspareunie po 12 týdnech léčby přípravkem Intrarosa vs. placebem (ITT, LOCF)

	Zlepšení		Úleva		Významné zlepšení	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Klinická studie 1 (Intrarosa: n = 81) (Placebo: n = 77)	72,8 % (p = 0,0565)	58,4 %	58,0 % (p = 0,0813)	44,2 %	43,2 % (p = 0,0821)	29,9 %
Klinická studie 2 (Intrarosa: n = 325) (Placebo: n = 157)	80,3 % (p = 0,0003)	65,0 %	68,6 % (p = 0,0003)	51,6 %	47,1 % (p = 0,0179)	35,7 %

Klinická bezpečnost

Kromě dvou hlavních 12týdenních klinických studií fáze III pochází bezpečnostní údaje přípravku Intrarosa také z jedné nekomparativní otevřené bezpečnostní studie v délce jednoho roku.

Případy karcinomu prsu a karcinomu ovaria byly hlášeny u žen léčených 6,5 mg prasteronu po dobu 52 týdnů (viz bod 4.4).

Případy abnormálních cervikálních stěrů charakteru ASCUS nebo LSIL byly hlášeny s frekvencí „časté“ u žen léčených přípravkem Intrarosa po dobu 52 týdnů (viz bod 4.4).

Endometriální bezpečnost

U 389 hodnotitelných biopsií endometria provedených na konci klinické studie (po 52 týdnech léčby přípravkem Intrarosa) nebyly hlášeny žádné histologické abnormality.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Intrarosa u všech podskupin pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

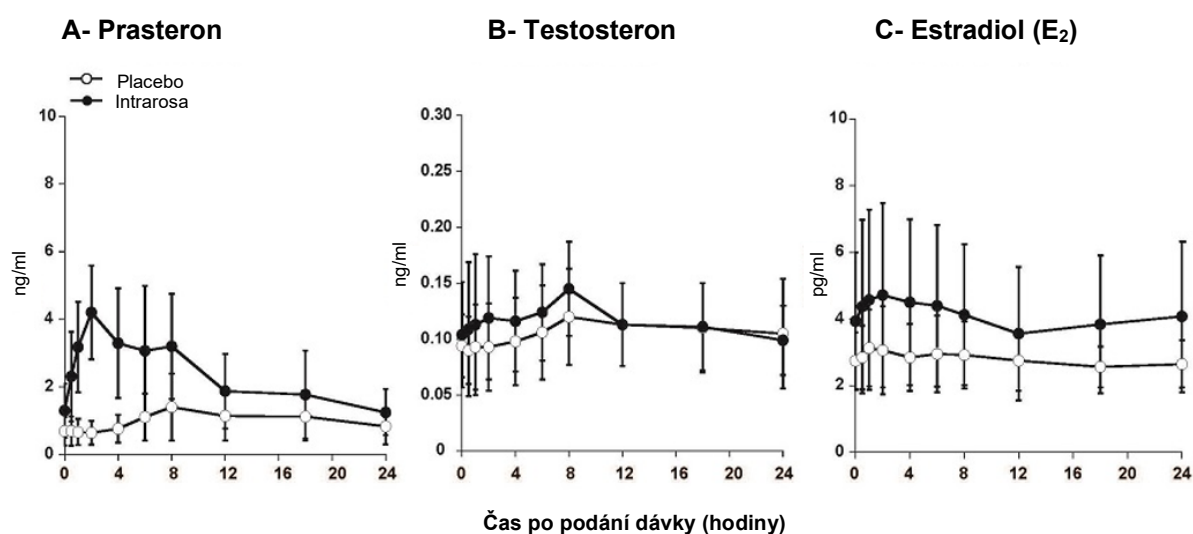
Prasteron podávaný do vaginy je inaktivní prekurzor, který vstupuje do vaginálních buněk a je intracelulárně konvertován do malých množství pro buňku specifických estrogenů i androgenů v závislosti na hladině enzymů exprimovaných jednotlivými buněčnými typy. Příznivé účinky na příznaky a známky atrofické vulvovaginitidy vychází z aktivace vaginálních estrogeních a androgeních receptorů.

V klinické studii u postmenopauzálních žen vedlo podávání vaginální kuličky přípravku Intrarosa jednou denně po dobu 7 dnů k průměrné hodnotě $C_{\max}$ prasteronu a ploše pod křivkou od 0 po 24 hodin (AUC_{0-24}) v den 7 na úrovni 4,4 ng/ml, resp. 56,2 ng.h/ml. Tyto hodnoty byly významně vyšší než hodnoty ve skupině léčené placebem (tabulka 4, obrázek 1). Hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-24} metabolitů testosteronu a estradiolu byly také mírně vyšší u žen léčených vaginální kuličkou přípravku Intrarosa ve srovnání se ženami užívajícími placebo. Zůstaly však v rozmezí normy pro postmenopauzální ženy (<10 pg estradiolu/ml; <0,26 ng testosteronu/ml) dle měření validovanými analýzami založenými na hmotnostní spektrometrii pro studijní vzorky i referenční hodnoty.

Tabulka 4: C_{max} a AUC₀₋₂₄ prasteronu, testosteronu a estradiolu v den 7 po denním podávání placebo nebo přípravku Intrarosa (průměr ± SD)

		Placebo (n=9)	Intrarosa (n=10)
Prasteron	C _{max} (ng/ml)	1,60 (±0,95)	4,42 (±1,49)
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	24,82 (±14,31)	56,17 (±28,27)
Testosteron	C _{max} (ng/ml)	0,12 (±0,04) ¹	0,15 (±0,05)
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	2,58 (±0,94) ¹	2,79 (±0,94)
Estradiol	C _{max} (pg/ml)	3,33 (±1,31)	5,04 (±2,68)
	AUC ₀₋₂₄ (pg·h/ml)	66,49 (±20,70)	96,93 (±52,06)

¹ : n=8



Obrázek 1: Sérové koncentrace prasteronu (A), testosteronu (B) a estradiolu (C) měřené za 24hodinové období v den 7 po denním podávání placebo nebo přípravku Intrarosa (průměr ± SD)

Distribuce

Distribuce intravaginálního (exogenního) prasteronu je převážně lokální. K určitému zvýšení systémové expozice však dochází hlavně u metabolitů. Hodnoty jsou však v mezích normy.

Biotransformace

Exogenní prasteron se metabolizuje stejným způsobem jako endogenní prasteron. Systémový metabolismus nebyl v rámci této aplikace hodnocen.

Eliminace

Systémová eliminace nebyla v rámci této aplikace hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prasteron nebyl ve standardní sérii studií *in vitro* a *in vivo* mutagenní ani klastrogenní.

Studie kancerogenity a reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrký tuk (adepts solidus)

6.2 Inkompability

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

Chraňte před mrazem

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr se skládá z vnější vrstvy z PVC a vnitřní vrstvy z LDPE.

Aplikátor vyrobený z LDPE a 1 % barviva (oxid titaničitý).

Krabička obsahuje 28 vaginálních kuliček se 6 aplikátory.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussels
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1255/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08. ledna 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Eurofins BioPharma Product Testing Leiden B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
NIZOZEMSKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání **PSUR** pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Intrarosa 6,5 mg vaginální kulička
prasteronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna vaginální kulička obsahuje prasteronum 6,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tvrdý tuk (adepts solidus)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vaginální kulička

28 vaginálních kuliček a 6 aplikátorů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Vaginální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1255/001

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Intrarosa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Intrarosa 6,5 mg vaginální kulička
prasteron

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Endoceutics

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Intrarosa 6,5 mg vaginální kulička
prasteronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna vaginální kulička obsahuje prasteronum 6,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tvrdý tuk (adepts solidus)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vaginální kulička

28 vaginálních kuliček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Vaginální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussels
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1255/001

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Intrarosa 6,5 mg vaginální kulička prasteronum (prasteron)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Intrarosa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Intrarosa používat
3. Jak se přípravek Intrarosa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Intrarosa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Intrarosa a k čemu se používá

Přípravek Intrarosa obsahuje léčivou látku prasteron.

K čemu se přípravek Intrarosa používá

Přípravek Intrarosa se používá k léčbě středně těžkých až těžkých příznaků atrofie (ztenčení poševní sliznice) zevních rodidel a pochvy (atrofická vulvovaginitida) u žen po přechodu (menopauze). Zajišťuje úlevu od příznaků menopauzy v pochvě, jako jsou např. suchost a podráždění. Ty vznikají v důsledku poklesu hladiny estrogenu v těle. K tomu dochází přirozeně v období po menopauze.

Jak přípravek Intrarosa působí

Prasteron odstraňuje známky a příznaky atrofické vulvovaginitidy doplněním estrogenů, které před menopauzou běžně produkují ženské vaječníky. Zavádí se přímo do pochvy, takže hormon se uvolňuje tam, kde je potřeba. Mohou se tím zmírnit nepříjemné pocity v pochvě.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Intrarosa používat

Použití hormonální substituční léčby je spojeno s riziky, které je nutné při rozhodování o zahájení léčby nebo o jejím pokračování zvážit.

Zkušenosti s léčbou žen s předčasnou menopauzou (v důsledku selhání vaječníků nebo operace) jsou omezené. Pokud máte předčasnou menopauzu, rizika spojená s používáním hormonální substituční léčby mohou být odlišná. Poradte se prosím se svým lékařem.

Před zahájením užívání hormonální substituční léčby (nebo po opětovném zahájení užívání) se Vás lékař zeptá na Vaši anamnézu a anamnézu Vaší rodiny. Lékař se může rozhodnout provést některá vyšetření. Ta mohou zahrnovat vyšetření prsou a/nebo interní vyšetření, pokud je to nezbytné.

Po zahájení léčby přípravkem Intrarosa máte chodit ke svému lékaři na pravidelné prohlídky (minimálně jednou za 6 měsíců). V rámci těchto prohlídek s lékařem rozeberete přínosy a rizika spojené s pokračováním léčby přípravkem Intrarosa.

Dodržujte pravidelná kontrolní vyšetření prsou dle doporučení Vašeho lékaře.

Nepoužívejte přípravek Intrarosa

pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z níže uvedených bodů. Pokud si nejste kterýmkoli bodem níže jista, poraďte se se svým lékařem, než začnete přípravek Intrarosa používat.

- Pokud máte nebo jste měla **rakovinu prsu**, nebo pokud máte podezření na toto onemocnění.
- Pokud máte **rakovinu citlivou na estrogeny**, jako je rakovina děložní sliznice (endometria), nebo pokud máte podezření na toto onemocnění.
- Máte-li jakékoli **nevysvětlitelné vaginální krvácení (krvácení z pochvy)**.
- Máte-li **nadměrně zesílenou děložní sliznici** (hyperplazie endometria), která není léčena.
- Pokud máte nebo jste někdy měla krevní sraženiny v žilách (trombózu), například v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie).
- Máte-li poruchu srážlivosti krve (např. nedostatek proteinu C, proteinu S nebo antithrombinu).
- Pokud máte nebo jste nedávno měla onemocnění způsobené krevní sraženinou v tepnách, jako např. srdeční záchvat (infarkt myokardu), cévní mozkovou příhodu („mrtvici“) nebo anginu pectoris (onemocnění projevující se bolestí na hrudi).
- Pokud máte nebo jste měla **onemocnění jater** a testy jaterních funkcí se zatím nevrátily k normálu.
- Pokud máte vzácnou krevní poruchu zvanou porfyrie, která se v některých rodinách dědí (dědičná porucha).
- Pokud jste **alergická** na **prasteron** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 – Obsah balení a další informace).

Pokud se kterýkoli z výše uvedených stavů objeví poté, co jste začala používat přípravek Intrarosa, okamžitě jej přestaňte používat a ihned se obraťte na svého lékaře.

Upozornění a opatření

Kdy věnovat přípravku Intrarosa zvýšenou pozornost

Pokud se u Vás někdy vyskytl kterýkoli z následujících problémů, informujte svého lékaře před zahájením léčby, protože tyto obtíže se mohou během léčby přípravkem Intrarosa zhoršit nebo vrátit. V takovém případě Vás bude Váš lékař zvát na častější kontroly zaměřené na níže uvedené stavy:

- děložní myomy (nezhoubné nádory);
- růst děložní sliznice mimo dělohu (endometrióza) nebo dřívější výskyt nadměrného růstu děložní sliznice (hyperplazie endometria);
- zvýšené riziko rozvoje krevních sraženin (viz „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“);
- zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivé na estrogeny (například pokud matka, sestra nebo babička prodělaly rakovinu prsu);
- vysoký krevní tlak;
- jaterní onemocnění jako např. nezhoubný nádor jater;
- cukrovka (diabetes);
- žlučové kameny;
- migréna nebo (těžké) bolesti hlavy;
- onemocnění imunitního systému, které postihuje mnoho orgánů těla (systémový lupus erythematosus, SLE);
- epilepsie;
- astma;
- onemocnění postihující sluch a ušní bubínek (otoskleróza);
- velmi vysoká hladina tuku v krvi (triacylglyceroly);
- zadržování tekutin v důsledku problémů se srdcem nebo ledvinami.

Přestaňte používat přípravek Intrarosa a ihned vyhledejte svého lékaře

Pokud si při používání hormonální substituční léčby všimnete kteréhokoli z níže vedených příznaků:

- Jakýkoli stav uvedený v části „Nepoužívejte přípravek Intrarosa“.
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka). Může se jednat o příznaky onemocnění jater.
- Pokud otěhotníte.
- Výrazné zvýšení krevního tlaku (příznaky mohou být bolest hlavy, únava, závrať).
- Bolesti hlavy podobné migréně, které se objeví poprvé v životě.
- Pokud zaregistrujete známky krevní sraženiny jako např.:
 - bolestivý otok a zarudnutí dolních končetin,
 - náhlá bolest na hrudi,
 - potíže s dýcháním.

Další informace viz „Krevní sraženiny v žilách (trombóza)“.

Poznámka: Přípravek Intrarosa není antikoncepce. Pokud od Vaší poslední menstruace uplynulo méně než 12 měsíců nebo jste mladší než 50 let, může být i tak nutné používat další antikoncepční opatření k zabránění otěhotnění. Poradte se svým lékařem.

Hormonální substituční léčba a rakovina

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen, které trpí rakovinou nebo rakovinu prodělaly.

Nadměrné zesílení děložní sliznice (hyperplazie endometria) a rakovina děložní sliznice (karcinom endometria)

Užívání čistě estrogenních tablet hormonální substituční léčby po dlouhou dobu může zvyšovat riziko rozvoje rakoviny děložní sliznice (endometria). Intrarosa nestimuluje děložní sliznici, jak dokládají výsledky jednoleté klinické studie, ve kterých byla hodnocena atrofie děložní sliznice u žen léčených přípravkem Intrarosa.

Není jasné, je-li dlouhodobá léčba (více než jeden rok) přípravkem Intrarosa spojena s riziky. Přípravek Intrarosa se však prokazatelně velice málo vstřebává do krve. Z tohoto důvodu není nutné přidávat progestagen.

Pokud se u Vás objeví krvácení nebo špinění, není obvykle nutné se obávat. Přesto raději navštivte svého lékaře. Může se jednat o příznak zesílení děložní sliznice.

Následující rizika se týkají hormonální substituční léčby, při které se léky vstřebávají do krevního oběhu. Přípravek Intrarosa je však určen k místní léčbě v pochvě a vstřebávání do krve je velice nízké. Je méně pravděpodobné, že se níže uvedená onemocnění během léčby přípravkem Intrarosa zhorší nebo vrátí. Pokud však máte obavy, navštivte svého lékaře.

Rakovina prsu

Dle dostupných údajů zvyšuje užívání kombinované estrogenní a progesteronové a možná i čistě estrogenní hormonální substituční léčby riziko rakoviny prsu. Zvýšení rizika závisí na délce užívání hormonální substituční léčby. Zvýšené riziko se projeví za několik let. Za několik let po ukončení léčby (nanejvýše za 5) se však vrací do normálu.

- **Pravidelně si prsy vyšetřujte. Pokud si všimnete kterékoli z následujících změn, obraťte se na svého lékaře:**
 - prohlubně v kůži;
 - změny na bradavkách;
 - jakékoli bulky, které vidíte nebo cítíte.

Kromě toho se doporučujeme účastnit se mamografického screeningového programu, pokud je Vám tato možnost nabídnuta.

Rakovina vaječníků

Rakovina vaječníků je vzácná, mnohem vzácnější než rakovina prsu. Užívání čistě estrogenní hormonální substituční léčby je spojeno s lehce vyšším rizikem rakoviny vaječníků.

Riziko rakoviny vaječníků se s věkem mění. Např. u žen ve věku 50 až 54 let neužívajících hormonální substituční léčbu bude rakovina vaječníků během 5 let diagnostikována asi u 2 žen z 2 000. U žen užívajících hormonální substituční léčbu po dobu 5 let dojde asi ke 3 případům na 2 000 žen (tzn. asi 1 případ navíc). Případy rakoviny vaječníků a prsu byly vzácně hlášeny u žen léčených 6,5 mg prasteronu po dobu 52 týdnů.

Účinek hormonální substituční léčby na srdce a krevní oběh

Přípravek Intrarosa nebyl hodnocen u žen s tromboembolickými onemocněními v minulosti, nekontrolovaným vysokým tlakem nebo onemocněním srdce.

Krevní sraženiny v žilách (trombóza)

Riziko vzniku krevních sraženin v žilách je asi 1,3 až 3krát vyšší u uživatelek hormonální substituční léčby než u žen, které ji neužívají, hlavně během prvního roku léčby.

Krevní sraženiny mohou vést k vážným problémům, pokud se dostanou do plic. Mohou způsobit bolest na hrudi, dušnost, mdlobu nebo dokonce smrt.

S přibývajícím věkem je výrazně pravděpodobnější, že se u Vás objeví krevní sraženina v žíle. To samé platí i v případě následujících bodů. Sdělte svému lékaři, pokud se na Vás vztahuje kterákoli z následujících situací:

- nejste schopna dlouho chodit v důsledku chirurgického výkonu, poranění nebo nemoci (viz také bod 3 – Pokud musíte podstoupit operaci);
- máte těžkou nadváhu (BMI >30 kg/m²);
- máte nějaký problém se srážením krve, který vyžaduje dlouhodobou léčbu léky používanými k zabránění vzniku sraženin;
- pokud kterýkoli z Vašich blízkých příbuzných někdy měl krevní sraženinu v dolní končetině, plicích nebo jiném orgánu;
- máte onemocnění systémový lupus erythematoses (SLE);
- máte rakovinu.

Příznaky krevní sraženiny naleznete v bodě „Přestaňte používat přípravek Intrarosa a ihned vyhledejte svého lékaře“.

V klinických studiích nebyla při podávání prasteronu do pochvy hlášena žádná hluboká žilní trombóza. Došlo k jednomu případu plicní embolie, což odpovídá nižšímu výskytu u přípravku Intrarosa než v kontrolní skupině.

Srovnání

U žen starších 50 let, které neužívají hormonální substituční léčbu, se za dobu 5 let dá očekávat u 4 až 7 z 1 000 výskyt krevní sraženiny v žíle.

Onemocnění srdce (srdeční záchvat - infarkt myokardu)/vysoký krevní tlak

U žen užívajících čistě estrogenní léčbu nehrozí zvýšené riziko rozvoje onemocnění srdce.

Cévní mozková příhoda („mrtvice“)

Riziko vzniku cévní mozkové příhody je asi 1,5krát vyšší u uživatelek hormonální substituční léčby než u žen, které ji neužívají. Počet dalších mozkových příhod v důsledku užívání hormonální substituční léčby se bude zvyšovat s věkem.

V klinických studiích s přípravkem Intrarosa nebyly pozorovány žádné cévní mozkové příhody.

Srovnání

U žen starších 50 let, které neužívají hormonální substituční léčbu, se za dobu 5 let dá očekávat, že 8 z 1 000 dostane cévní mozkovou příhodu. Pokud jde o ženy starší 50 let, které užívají hormonální substituční léčbu, to bude 11 případů na 1 000 uživatelek za 5 let (tzn. o 3 případy více).

Další onemocnění

- Hormonální substituční léčba nezabraňuje ztrátě paměti. Určité důkazy naznačují zvýšené riziko ztráty paměti u žen, které začnou užívat hormonální substituční léčbu po 65. roce věku. Porad'te se se svým lékařem.
- Můžete mít výtok z pochvy kvůli tání „čípkového základu“ v přípravku, k tomu se přidává zvýšená poševní sekrece v důsledku léčby. Pokud dojde k výtoku z pochvy, není nutné léčbu přípravkem Intrarosa ukončit.
- Přípravek Intrarosa může snižovat účinnost kondomů, pesarů a cervikálních kloboučků vyrobených z latexu.
- Pokud máte infekci v pochvě, budete muset před léčbou přípravkem Intrarosa podstoupit léčbu antibiotiky.

Děti a dospívající

Přípravek Intrarosa je určen pouze k léčbě dospělých žen.

Další léčivé přípravky a přípravek Intrarosa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala, nebo které možná budete užívat.

Neexistují žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti u žen současně léčených hormonální léčbou jako např. androgeny, hormonální substituční léčba (samotný estrogen nebo v kombinaci s progesterony).

Použití přípravku Intrarosa v kombinaci s hormonální substituční léčbou (čiště estrogenní nebo kombinovaná estrogenní a progesteronní nebo androgenní léčba) nebo s estrogeny podávanými do pochvy se nedoporučuje.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství a kojení

Přípravek Intrarosa je určen k použití výhradně u žen po menopauze. Pokud otěhotníte, přestaňte přípravek Intrarosa používat a obraťte se na svého lékaře.

Fertilita

Přípravek Intrarosa není určen pro plodné ženy. Není známo, zda tento lék ovlivňuje plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Intrarosa nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Intrarosa používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař Vám předepíše nejnižší dávku k léčbě Vašich příznaků po co nejkratší dobu. Pokud si myslíte, že je dávka příliš vysoká, nebo že není dost silná, promluvte si se svým lékařem.

Jaké množství přípravku používat

Používejte jednu vaginální kuličku jednou denně před spaním.

Jak se přípravek používá

Zaveďte vaginální kuličku do pochvy prstem nebo aplikátorem dodávaným v balení.

Před použitím léčivého přípravku si důkladně prostudujte pokyny k použití přípravku Intrarosa na konci této příbalové informace.

Jak dlouho přípravek používat

Po prvním použití je třeba k lékaři chodit na kontroly alespoň jednou za 6 měsíců. Lékař posoudí, je-li nutné přípravek Intrarosa dále používat.

Jestliže jste použila více přípravku Intrarosa, než jste měla

Doporučujeme provést výplach pochvy.

Jestliže jste zapomněla použít přípravek Intrarosa

Pokud zapomenete použít vaginální kuličku, zaveďte si ji hned, jakmile si na to vzpomenete. Pokud však má být další dávka podaná za méně než 8 hodin, zapomenutou dávku vynechte.

Nepoužívejte dvě vaginální kuličky ve snaze vynechanou dávku nahradit.

Pokud musíte podstoupit operaci

Pokud máte naplánovanou operaci, sdělte chirurgovi, že používáte přípravek Intrarosa. Přípravek Intrarosa může být nutné přestat užívat asi 4 až 6 týdnů před operací, aby se snížilo riziko vzniku krevní sraženiny (viz bod 2 – Krevní sraženiny v žilách (trombóza)). Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete přípravek Intrarosa znovu začít používat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se však nemusí vyskytnout u každého.

Následující onemocnění se častěji vyskytují u žen užívajících hormonální substituční léčbu, kdy jsou léky přítomné v krevním oběhu, než u žen, které hormonální léčbu neužívají. Tato rizika se méně pojí s estrogenní léčbou podávanou do pochvy:

- rakovina prsu,
- rakovina vaječníků,
- krevní sraženiny v žilách dolních končetin nebo plic (žilní tromboembolie),
- cévní mozková příhoda,
- pravděpodobná ztráta paměti, pokud je léčba hormonální substituční léčbou zahájena po 65. roce života.

Více informací o těchto nežádoucích účincích naleznete v bodě 2.

Nežádoucí účinek, který byl v klinických studiích hlášen nejčastěji, je výtok z pochvy. Pravděpodobně jej způsobuje tání čípkového základu v kombinaci s očekávaným zvýšením poševní sekrece v důsledku léčby. Výtok z pochvy nevyžaduje ukončení léčby přípravkem Intrarosa.

Byly hlášeny také následující nežádoucí účinky:

- s frekvencí „časté“ (mohou postihnout až 1 z 10 žen): abnormální stěr z děložního čípku (většinou ASCUS nebo LGSIL), kolísání tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení);
- s frekvencí „méně časté“ (mohou postihnout až 1 ze 100 žen): nezhoubné polypy děložního hrdla a dělohy, nezhoubný útvar v prsu.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u hormonální substituční léčby s obsahem estrogenů, ne však u přípravku Intrarosa:

- onemocnění žlučníku
- různá kožní onemocnění:
 - zbarvení kůže hlavně na obličeji nebo krku známé jako „těhotenské skvrny“ (chloasma);
 - bolestivé zarudlé kožní uzlíky (erythema nodosum);
 - zarudlá bolestivá vyrážka ve tvaru terče (erythema multiforme).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Intrarosa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Intrarosa obsahuje

- Léčivou látkou je prasteronum. Jedna vaginální kulička obsahuje prasteronum 6,5 mg.
- Jedinou další složkou je tvrdý tuk (adepts solidus).

Jak přípravek Intrarosa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Intrarosa je bílá až téměř bílá vaginální kulička ve tvaru projektilu o délce přibližně 28 mm, a průměru 9 mm na nejširším konci.

Aplikátor je vyroben z LDPE a 1 % barviva (oxid titaničitý).

Je dostupný v blistrech po 28 vaginálních kuličkách se 6 aplikátory.

Držitel rozhodnutí o registraci

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussels
Belgie

Výrobce

Eurofins BioPharma Product Testing Leiden B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Ireland, Malta

Theramex UK Limited
Tel: + 44 (0) 3330096795
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruost

Tlf/Sími/Tlf/Puh/Tel: + 46 (0) 8 544 900 22

България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Κύπρο, Latvija, Lietuva, Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika

Theramex Ireland Limited

Tel/ Τел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití přípravku Intrarosa

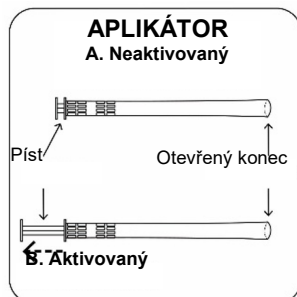
Jak mám přípravek Intrarosa používat

- Zaveďte jednu vaginální kuličku do pochvy jednou denně před spaním pomocí aplikátoru nebo prstem.

Než začnete

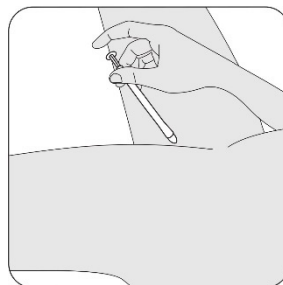
- Před použitím vaginální kuličky a aplikátoru se vymočte a umyjte si ruce.
- Vyjměte zabalenou vaginální kuličku z blistru se 7 vaginálními kuličkami.

A. Použití aplikátoru



KROK 1

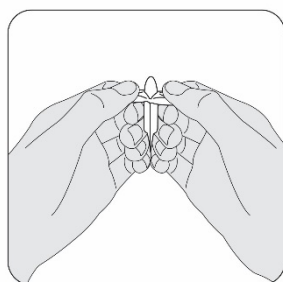
- 1A. Vyjměte aplikátor z obalu.
- 1B. Vytáhněte píst až na doraz, aplikátor se tak aktivuje. Před použitím je nutné aplikátor aktivovat. Položte aplikátor na čistý povrch.



KROK 5

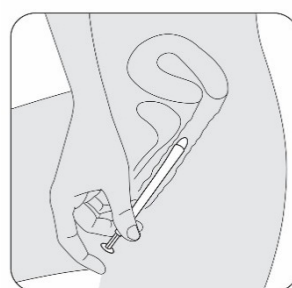
- Zvolte polohu pro zavedení vaginální kuličky, která je pro Vás nejpohodlnější.

5a. Poloha vleže.

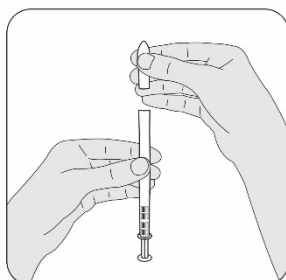


KROK 2

- Pomalu stáhněte plastový obal z vaginální kuličky směrem od sebe, vaginální kuličku držte mezi prsty.
- Opatrně vytáhněte vaginální kuličku z plastového obalu.
- Pokud vaginální kulička spadne na nečistý povrch, vyměňte ji za novou.

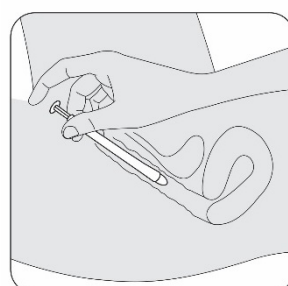


5b. Poloha ve stoje.



KROK 3

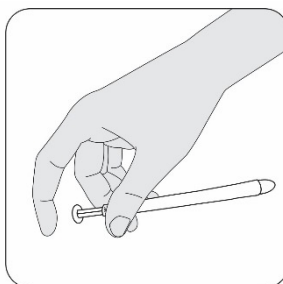
- Plochý konec vaginální kuličky vložte dle obrázku do otevřeného konce aktivovaného aplikátoru. Nyní můžete vaginální kuličku zaveš do pochvy.



KROK 6

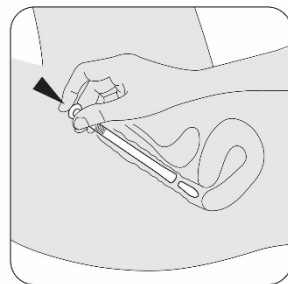
- Jemně zasuněte konec aplikátoru s vaginální kuličkou do pochvy, kam až to pohodlně půjde.

Nepoužívejte sílu.



KROK 4

- Držte aplikátor mezi palcem a prostředníkem.
- Ponechte ukazovák volný, abyste po zavedení aplikátoru do pochvy mohla stisknout píst aplikátoru.



KROK 7

- Stisknutím pístu aplikátoru ukazovákem uvolníte vaginální kuličku.
- Vytáhněte aplikátor. Aplikátor opláchněte nebo jej vyhoďte, pokud ho používáte týden (součástí balení jsou dva náhradní aplikátory).
- Postup pro opláchnutí aplikátoru:
 - Rozložte jej na součásti;

- Oplachujte obě součásti po dobu 30 sekund pod tekoucí vodou;
- Otřete součásti papírovou utěrkou a aplikátor znovu sestavte.

Uchovávejte jej na čistém místě.

B. Zavedení prstem

Postupujte dle pokynů od kroku 2 výše a poté zaveďte vaginální kuličku do pochvy prstem, kam až to pohodlně půjde. Vaginální kuličku zavádějte dostatečně hluboko, **ale bez použití síly**.
