

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg, vagitorie

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert vagitorie indeholder 6,5 mg prasteron.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Vagitorie

Hvidt til offwhite projektilformet vagitorie med en længde på ca. 28 mm og en diameter på ca. 9 mm i den brede ende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Intrarosa er indiceret til behandling af vulvær og vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 6,5 mg prasteron (ét vagitorie) én gang dagligt ved sengetid.

Behandling med Intrarosa bør kun ske ved postmenopausale symptomer, der forringer livskvaliteten. Der bør under alle omstændigheder ske omhyggelig vurdering af risici og fordele mindst en gang hver 6. måned, og behandlingen med Intrarosa bør kun fortsættes, så længe fordelene opvejer risiciene.

Hvis en dosis glemmes, bør den tages, så snart patienten kommer i tanker om det. Hvis den næste dosis er planlagt til mindre end 8 timer senere, bør patienten dog springe den glemte dosis over. Der bør ikke anvendes to vagitorier som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering vurderes ikke at være nødvendigt hos ældre kvinder.

Patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Da Intrarosa virker lokalt i skeden, er dosisjustering ikke nødvendigt hos postmenopausale kvinder med nedsat nyre- eller leverfunktion eller andre systemiske forstyrrelser eller sygdomme.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Intrarosa hos pigebørn og unge piger i indikationen overgangsalderrelateret vulvær og vaginal atrofi.

Administration

Vaginal anvendelse

Intrarosa kan føres ind i skeden med fingeren eller ved brug af en applikator, der medleveres i pakningen.

Vagitoriet bør føres så langt ind i skeden, som kvinden føler komfortabelt, uden at forcere.

Hvis der anvendes applikator, bør følgende trin følges:

1. Applikatoren bør aktiveres inden brug (ved at trække stemplet tilbage).
2. Den flade ende af vagitoriet bør placeres i den åbne ende af den aktiverede applikator.
3. Applikatoren bør føres så langt ind i skeden, som kvinden føler komfortabelt, uden at forcere.
4. Applikatorens stempel trykkes i bund for at frigive vagitoriet.
5. Applikatoren trækkes ud igen og skilles ad. De to applikatordele skylles under rindende vand i 30 sekunder, hvorefter de aftørres med køkkenrulle og samles igen. Applikatoren bør opbevares et rent sted, indtil den skal bruges igen.
6. Applikatoren bør kasseres efter en uges brug (to ekstra applikatorer medfølger).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for hjælpestoffet anført i pkt. 6.1.
- Udiagnosticeret genitalblødning.
- Kendt, tidligere eller formodet brystcancer.
- Kendt eller formodet østrogenafhængig malign tumor (f.eks. corpuscancer).
- Ubehandlet endometriehyperplasi.
- Akut eller tidligere leversygdom, så længe leverfunktionsværdierne ikke er normaliseret.
- Tidligere eller nuværende venøs tromboemboli (VTE) (dyb venetrombose, lungeemboli).
- Kendte trombofile forstyrrelser (f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin, se pkt. 4.4).
- Aktiv eller nylig arteriel tromboembolisk sygdom (f.eks. angina, myokardieinfarkt).
- Porfyri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med Intrarosa bør kun ske ved postmenopausale symptomer, der forringer livskvaliteten. Der bør under alle omstændigheder ske omhyggelig vurdering af risici og fordele mindst en gang hver 6. måned, og behandlingen med Intrarosa bør kun fortsættes, så længe fordelene opvejer risiciene i henhold til lægens vurdering.

Lægeundersøgelse/opfølgning

Før igangsættelse af behandling med Intrarosa bør der optages en fuldstændig personlig og familiær anamnese. Ved den fysiske undersøgelse (herunder underlivs- og brystundersøgelse) bør lægen tage højde for sygehistorien og de angivne kontraindikationer og særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen. Under behandlingen anbefales det at kontrollere patienterne så ofte og på en sådan måde, som det skønnes relevant i det enkelte tilfælde. Patienterne bør have at vide, hvilken type brystforandringer de skal tale med lægen eller sygeplejersken om (se afsnittet "Brystcancer" nedenfor). Der bør foretages undersøgelser, herunder smear-test og blodtryksmålinger, i henhold til anerkendt screeningspraksis, tilpasset den enkeltes kliniske behov.

Sygdomme, der kræver overvågning

- Hvis patienten har eller har haft og/eller har oplevet forværring af en eller flere af nedenstående sygdomme under graviditet eller tidligere hormonbehandling, bør patienten overvåges tæt. Der bør tages højde for, at disse sygdomme kan vende tilbage eller forværres ved behandling med Intrarosa. Dette gælder navnlig:
 - leiomyom (uterusfibrom) eller endometriose
 - risikofaktorer for tromboemboliske forstyrrelser (se nedenfor)

- risikofaktorer for østrogenafhængige tumorer, f.eks. 1.-grads arvelig disposition for brystcancer
- hypertension
- leversygdomme (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uden vaskulære skader
- cholelithiasis
- migræne eller (svær) hovedpine
- systemisk lupus erythematosus
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedenfor)
- epilepsi
- astma
- otosklerose.

Grunde til øjeblikkelig seponering

Behandlingen bør seponeres, hvis der konstateres en kontraindikation, samt i følgende situationer:

- ikterus eller forringet leverfunktion
- væsentlig blodtryksstigning
- nyt tilfælde af migrænelignende hovedpine
- graviditet.

Endometriehyperplasi og -karcinom

- Østrogen er en metabolit af prasteron. Kvinder med intakt uterus har øget risiko for endometriehyperplasi og -karcinom ved langvarig behandling med eksogene østrogener. Der er ikke rapporteret om tilfælde af endometriehyperplasi hos kvinder, der fik behandling i 52 uger i de kliniske undersøgelser. Intrarosa er ikke blevet undersøgt hos kvinder med endometriehyperplasi.
- Ved brug af østrogenprodukter til vaginal indføring, hvor den systemiske eksponering for østrogen ligger inden for det normale postmenopausale område, anbefales det ikke at tilføje et progestagen.
- Endometriesikkerheden ved behandling i længere tid (mere end et år) med lokalt vaginalt administreret prasteron er ikke undersøgt. Derfor bør behandlingen gennemgås mindst en gang om året, hvis der er tale om fortsat behandling.
- Hvis der opstår blødning eller pletblødning på noget tidspunkt under behandlingen bør årsagen hertil udredes, hvilket kan indebære endometriebiopsi til udelukkelse af endometriel malignitet.
- Stimulation med østrogen alene kan medføre præmalign eller malign omdannelse i tilbageværende foci med endometriose. Forsigtighed tilrådes derfor ved anvendelse af produktet hos kvinder, der har fået foretaget hysterektomi på grund af endometriose, navnlig hvis der er tilbageværende endometriose, da intravaginalt prasteron ikke er undersøgt hos kvinder med endometriose.

Prasteron metaboliseres til østrogenforbindelser. Nedenstående risici er blevet forbundet med systemisk hormonerstatningsbehandling (HRT) og gør sig i mindre omfang gældende for østrogenprodukter til vaginal indføring, hvor den systemiske eksponering for østrogen ligger inden for det normale postmenopausale område. De bør dog tages med i betragtning ved længere tids eller gentagen behandling med dette lægemiddel.

Brystcancer

Den samlede evidens tyder på, at risikoen for brystcancer øges hos kvinder, der får systemisk HRT med en kombination af østrogen og progestagen og muligvis også med østrogen alene, og at risikoen afhænger af behandlingens varighed. Den forhøjede risiko ses efter få års brug, men vender tilbage til baseline-niveauet i løbet af få (højst fem) år efter ophør af behandlingen.

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med aktiv eller tidligere brystcancer. Der er rapporteret om ét tilfælde af brystcancer i uge 52 blandt 1196 kvinder, der blev eksponeret for en dosis på 6,5 mg, hvilket er lavere end forekomsten hos den normale population med samme alder.

Ovariecancer

Ovariecancer forekommer langt sjældnere end brystcancer.

Epidemiologisk evidens fra en omfattende metaanalyse tyder på, at risikoen er let forhøjet hos kvinder, der får systemisk HRT med østrogen alene. Risikoen ses efter 5 års brug og aftager gradvist efter seponering.

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med aktiv eller tidligere ovariecancer. Der er rapporteret om ét tilfælde af ovariecancer blandt 1196 kvinder, der blev eksponeret for en dosis på 6,5 mg, hvilket er en højere forekomst end hos den normale population med samme alder. Det skal bemærkes, at sygdommen var til stede før behandlingsstart, og at den pågældende patient var bærer af en BRCA1-mutation.

Unormal smear-test

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med unormale smear-test (ASCUS (atypiske pladeepitelceller af uvis signifikans)) eller værre tilstande. Der er rapporteret om tilfælde af unormale smear-test svarende til ASCUS eller LGSIL (lavgrads skvamøs intraepitelial læsion) hos kvinder, der er blevet behandlet med en dosis på 6,5 mg (med hyppigheden almindelig).

Venøs tromboemboli

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med eksisterende eller tidligere venøs tromboemboli.

- Systemisk HRT er forbundet med en 1,3-3 gange forhøjet risiko for at udvikle venøs tromboemboli (VTE), dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første år med HRT end senere (se pkt. 4.8.).
- Patienter med kendt trombofil tilstand kan have forhøjet risiko for VTE, og risikoen kan muligvis øges ved hormonstatningsbehandling. HRT er derfor kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).
- Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE er anvendelse af østrogener, fremskreden alder, større kirurgiske indgreb, langvarig immobilisering, overvægt (BMI > 30 kg/m²), graviditet, post partum-periode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og cancer. Der er ikke konsensus om varicers mulige betydning ved VTE.
Som hos alle postoperative patienter skal VTE-profylakse overvejes efter kirurgi. Ved langvarig immobilisering efter elektive kirurgiske indgreb anbefales midlertidig seponering af HRT 4-6 uger forinden. Behandlingen bør ikke genoptages, før patienten er helt mobil igen.
- Kvinder, der ikke har VTE i egen anamnese, men som har en førstegradsslægtning med trombose i ung alder i familieanamnesen, kan tilbydes screening efter omhyggelig rådgivning om screenings begrænsninger (kun en del af trombofile defekter påvises ved screening). Hvis der konstateres en trombofil defekt, der korrelerer med trombosefund i familieanamnesen, eller hvis der konstateres en svær defekt (f.eks. mangel på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination heraf), er HRT kontraindiceret.
- Hos kvinder, der er i varig antikoagulationsbehandling, skal der tages omhyggelig stilling til benefit/risk-forholdet ved HRT.
- Hvis der opstår VTE efter igangsættelse af behandlingen, bør Intrarosa seponeres. Patienterne bør have at vide, at de skal søge læge med det samme, hvis de mærker potentielle symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefuld hævelse i benet, pludselige smerter i brystet, dyspnø).

I kliniske undersøgelser er der rapporteret om lungeemboli hos én patient i 6,5 mg-gruppen og hos én patient i placebogruppen.

Koronararteriesygdom (CAD)/hypertension

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med ukontrolleret hypertension (blodtryk på over 140/90 mmHg) og kardiovaskulær sygdom. I kliniske undersøgelser er der rapporteret om tilfælde af hypertension med hyppigheden ikke almindelig, og der blev observeret sammenlignelige incidensrater i de to grupper (6,5 mg prasteron og placebo). Der er ikke rapporteret om tilfælde af koronararteriesygdom i kliniske undersøgelser.

Iskæmisk apopleksi

Systemisk behandling med østrogen alene er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet risiko for iskæmisk apopleksi. Den relative risiko ændres ikke med alderen eller med tiden efter menopausen. *Baseline*-risikoen for apopleksi er imidlertid stærkt aldersafhængig, hvorfor den totale risiko for apopleksi stiger med alderen hos kvinder i hormonstatningsbehandling (se pkt. 4.8). Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med eksisterende eller tidligere arteriel tromboemboli. Der er ikke rapporteret om tilfælde af arteriel tromboemboli i kliniske undersøgelser.

Andre tilstande, der er observeret ved hormonstatningsbehandling

- Da østrogen kan medføre væskeretention, bør patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion observeres nøje.
- Patienter med præeksisterende hypertriglyceridæmi bør følges tæt under østrogenbehandling eller HRT, da der hos østrogenbehandlede kvinder med denne tilstand er rapporteret om sjældne tilfælde af store stigninger i plasmatriglycerider med deraf følgende pankreatitis.
- Østrogen øger thyroxinbindende globulin (TBG) med deraf følgende stigning i totalt cirkulerende thyroideahormon (målt ved proteinbundet jod), T4 (målt ved kolonne- eller radioimmunanalyse) eller T3 (målt ved radioimmunanalyse). Optagelsen af T3-resin er nedsat, hvilket afspejler det forhøjede TBG. Koncentrationen af frit T4 og frit T3 er uændret. Andre bindingsproteiner i serum kan være forhøjet, herunder kortikoidbindende globulin (CBG) og kønshormonbindende globulin (SHBG), som medfører stigning i henholdsvis cirkulerende kortikosteroider og kønssteroider. Koncentrationen af frit (biologisk aktivt) hormon er uændret. Andre plasmaproteiner kan være forhøjet (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).
- Anvendelse af hormonstatningsmidler forbedrer ikke den kognitive funktion. Der foreligger nogen evidens for forhøjet risiko for demens hos kvinder, der efter 65-årsalderen påbegynder kontinuerlig HRT (kombineret eller med østrogen alene).

I de kliniske undersøgelser af Intrarosa er ingen af disse tilstande set.

Kvinder med infektion i skeden bør behandles med relevante antimikrobielle midler, før de begynder at tage Intrarosa.

Da det hårde fedtstof smelter, og da behandlingen desuden forventes at give øget vaginal sekretion, kan der forekomme udflåd, men behandlingen med Intrarosa behøver ikke ophøre af den grund (se pkt. 4.8).

Brug af Intrarosa sammen med kondom eller pessar (vaginalpessar/cervixpessar) af latex skal undgås, da gummiet kan blive ødelagt af lægemidlet.

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder i aktuel hormonbehandling: HRT (østrogen alene eller kombineret med progestogener) eller androgenbehandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af systemisk HRT (østrogen alene eller kombineret østrogen/progestagen eller androgenbehandling) eller vaginale østrogen er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Intrarosa er ikke indiceret hos præmenopausale kvinder, der kan få børn, eller som er gravide.

Ved indtræden af graviditet under brug af Intrarosa bør behandlingen seponeres øjeblikkeligt. Der er ingen data fra anvendelse af Intrarosa til gravide kvinder.

Der er ikke gennemført dyreforsøg til vurdering af eventuel reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). En eventuel risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Intrarosa er ikke indiceret til ammende kvinder.

Fertilitet

Intrarosa er ikke indiceret til fertile kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Intrarosa påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger var vaginalt udflåd. Det skyldes, at det hårde fedtstof smelter, og at behandlingen desuden forventes at give øget vaginal sekretion. Det er ikke nødvendigt at seponere Intrarosa, hvis der forekommer vaginalt udflåd (se pkt. 4.4).

Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske undersøgelser af prasteronholdige vagitorier a 6,5 mg er vist i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Bivirkninger observeret med prasteron 6,5 mg pessar i kliniske undersøgelser

MedDRA's systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Udflåd fra indføringsstedet (skeden)	-
Det reproduktive system og mammae	Unormal smear-test (primært ASCUS eller LGSIL)	Cervix-/uteruspolyper Knude i brystet (godartet)
Undersøgelser	Vægtudsving	-

Risiko for brystcancer

- Der er rapporteret om en fordobling af risikoen for brystcancer hos kvinder, der får kombineret østrogen/progestagenbehandling i over 5 år.
- For brugere af østrogener alene er den mulige forøgelse af risikoen væsentligt mindre end for brugere af østrogen/progestagenkombinationer.
- Risikoen afhænger af behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).
- Nedenfor vises resultaterne af den største randomiserede placebokontrollerede undersøgelse (Women's Health Initiative-undersøgelsen (WHI)) og den største epidemiologiske undersøgelse (Million Women Study-undersøgelsen (MWS)).

MWS-undersøgelsen – estimeret øget risiko for brystcancer efter 5 års brug

Alder (år)	Ekstra tilfælde pr. 1 000 kvinder, der ikke har fået HRT i en 5-årig periode ^{*1}	Risikoratio og 95 %-KI#	Ekstra tilfælde pr. 1 000 kvinder, der har fået HRT i en 5-årig periode (95 %-KI)
		Hormonerstatningsbehandling med østrogen alene	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Samlet risikoratio. Risikoratioen er ikke konstant, men stiger med behandlingens varighed

Bemærk: Da baggrundsincidensen for brystcancer varierer fra land til land i EU, vil antallet af ekstra tilfælde af brystcancer øges proportionalt.

WHI-undersøgelserne i USA – forøgelse af risikoen for brystcancer efter 5 års brug

Alder (år)	Forekomst pr. 1 000 kvinder i placebogruppen i en 5-årig periode	Risikoratio og 95 %-KI	Ekstra tilfælde pr. 1 000 kvinder, der har fået HRT i en 5-årig periode (95 %-KI)
		Konjugeret østrogen alene	
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*2

Ovariecancer

Anvendelse af HRT med østrogen alene og/eller med en kombination af østrogen og progestagen har været forbundet med en let forhøjet risiko for at få ovariecancer (se pkt. 4.4).

En metaanalyse fra 52 epidemiologiske studier viste en forhøjet risiko for ovariecancer hos kvinder, der er i hormonerstatningsbehandling, sammenlignet med kvinder, der aldrig har brugt HRT (RR 1,43, 95 %-KI 1,31-1,56). For kvinder i alderen 50-54 år, som har taget HRT i 5 år, svarer det til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 2 000 brugere. For kvinder i alderen 50-54 år, der ikke tager HRT, diagnosticeres ca. 2 ud af 2 000 kvinder med ovariecancer i løbet af en periode på 5 år.

Risiko for venøs tromboemboli

HRT er forbundet med 1,3-3 gange forhøjet relativ risiko for VTE, dvs. dyb venetrombose eller lungeemboli. Sandsynligheden for sådanne hændelser er større i det første år med HRT end senere (se pkt. 4.4.). Nedenfor vises resultaterne af WHI-undersøgelserne.

WHI-undersøgelserne – forøgelse af risikoen for VTE ved 5 års brug

Alder (år)	Forekomst pr. 1 000 kvinder i placebogruppen i en 5-årig periode	Risikoratio og 95 %-KI	Yderligere tilfælde pr. 1 000 HRT-brugere
Oralt østrogen alene*3			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

Risiko for koronararteriesygdom

- Der er let forhøjet risiko for koronararteriesygdom ved brug af HRT med kombineret østrogen + progestagen hos kvinder over 60 år (se pkt. 4.4).

1 * Baseret på baseline-forekomsten i udviklede lande

2 * WHI-undersøgelse af kvinder uden uterus, hvor der ikke sås øget risiko for brystcancer

3 *Undersøgelse af kvinder uden uterus

Risiko for iskæmisk apopleksi

- Behandling med østrogen alene og østrogen + progestagen er forbundet med en op til 1,5 gange forhøjet relativ risiko for iskæmisk apopleksi. Risikoen for hæmoragisk apopleksi er ikke forhøjet under hormonerstatningsbehandling.
- Denne relative risiko afhænger ikke af alder eller behandlingsvarighed, men da *baseline*-risikoen er stærkt aldersafhængig, øges den samlede risiko for apopleksi med alderen hos kvinder i hormonerstatningsbehandling, se pkt. 4.4.

WHI-undersøgelserne kombineret – forøgelse af risikoen for iskæmisk apopleksi*4 ved 5 års brug

Alder (år)	Forekomst pr. 1 000 kvinder i placebogruppen i en 5-årig periode	Risikoratio og 95 %-KI	Yderligere tilfælde pr. 1 000 kvinder, der har fået HRT i en 5-årig periode
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Andre indberettede bivirkninger ved østrogen/progestagenbehandling:

- galdeblæresygdom
- hud og subkutane væv: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura
- mulig demens ved alder over 65 (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales skedeskylning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, ATC-kode: G03XX01.

Virkningsmekanisme

Intrarosa indeholder det aktive stof prasteron, dvs. dehydroepiandrosteron (DHEA), der er biokemisk og biologisk identisk med det endogene humane DHEA, et i sig selv inaktivt prækursorsteroid, som konverteres til østrogener og androgener. Intrarosa adskiller sig således fra andre østrogenpræparater derved, at det også giver androgenmetabolitter.

Der bemærkes en østrogenmedieret forøgelse af antallet af overfladeceller og intermediære celler og et fald i antallet af parabasale celler i vaginas slimhinde. Derudover daler vaginas pH-værdi til normalt niveau, hvorved en normal bakterieflora fremmes.

4 * Der er ikke skelnet mellem iskæmisk og hæmoragisk apopleksi

Klinisk virkning

Fysiologiske responser (objektive mål)

Der foreligger effektdata fra to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-hovedundersøgelser på flere centre (USA og Canada) (ERC-231/undersøgelse 1 og ERC-238/undersøgelse 2) af postmenopausale kvinder i alderen 40-80 år (gennemsnitsalder = 58,6 år i undersøgelse 1 og 59,5 år i undersøgelse 2) med vulvær og vaginal atrofi (VVA). Ved *baseline* havde kvinderne $\leq 5,0$ % overfladeceller i vaginale smear-test, en vaginal pH-værdi $> 5,0$, og de havde angivet dyspareuni (moderat til svær) som det mest generende symptom på VVA. Efter 12 ugers behandling med ét dagligt prasteronholdigt vagitorie a 6,5 mg (n = 81 i undersøgelse 1 og n = 325 i undersøgelse 2) viste ændringer fra *baseline*, sammenholdt med placebo (n = 77 i undersøgelse 1 og n = 157 i undersøgelse 2), en signifikant forbedring af de 3 co-primære endepunkter i forhold til placebo i begge undersøgelser, nemlig en stigning i andelen af overfladeceller ($p < 0,0001$), et fald i andelen af parabasale celler ($p < 0,0001$) og et fald i vaginas pH-værdi ($p < 0,0001$).

Symptomer (subjektive mål)

Det mest generende symptom (dyspareuni (co-primært endepunkt)) blev vurderet ved *baseline* og efter 12 uger med følgende scorer for sværhedsgrad: Ingen = 0, mild = 1, moderat = 2, svær = 3. Tabel 2 viser den gennemsnitlige ændring i sværhedsgradsscore for dyspareuni (det mest generende symptom) efter 12 uger plus statistisk test med henblik på forskellen i forhold til placebo i undersøgelse 1 (ERC-231) og undersøgelse 2 (ERC-238).

Tabel 2: Primær effektanalyse – ændring fra *baseline* til uge 12 i det mest generende symptom (dyspareuni) (ITT-population; LOCF)

Undersøgelse	Dyspareuni		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-værdi
Undersøgelse 1	-1,27	-0,87	0,0132
Undersøgelse 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabel 3 viser andelen af kvinder, der rapporterede om en ændring fra *baseline* i deres mest generende symptom (dyspareuni) i uge 12. "Bedring" blev defineret som en reduktion i sværhedsgradsscore på 1 eller mere. "Lindring" blev defineret som ingen eller kun milde symptomer i uge 12. "Væsentlig bedring" var forbeholdt kvinder, der havde moderat eller svær dyspareuni (det mest generende symptom) ved *baseline*, og som oplevede en bedring fra svære gener til milde gener eller fra svære eller moderate gener til ingen gener.

Tabel 3: Andelen af kvinder, der oplevede bedring, lindring eller væsentlig bedring af dyspareuni (det mest generende symptom) efter 12 ugers behandling med Intrarosa sammenholdt med placebo (ITT, LOCF)

	Bedring		Lindring		Væsentlig bedring	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Undersøgelse 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 %
Undersøgelse 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 %

Klinisk sikkerhed

Ud over de to kliniske fase III-hovedundersøgelser af 12 ugers varighed foreligger der også sikkerhedsdata for Intrarosa fra en åben, ikkekomparativ sikkerhedsundersøgelse af et års varighed.

Der er rapporteret om tilfælde af bryst- og ovariecancer hos kvinder, der er blevet behandlet med 6,5 mg prasteron i 52 uger (se pkt. 4.4).

Med hyppigheden almindelig er der rapporteret om tilfælde af ASCUS eller LSIL hos kvinder, der er blevet behandlet med Intrarosa i 52 uger (se pkt. 4.4).

Endometriesikkerhed

I de 389 evaluerbare endometriebiopsier, der blev foretaget ved undersøgelsens afslutning efter 52 ugers behandling med Intrarosa, blev der ikke rapporteret om nogen histologiske anomalier.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af undersøgelser med Intrarosa i alle undergrupper af den pædiatriske population.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

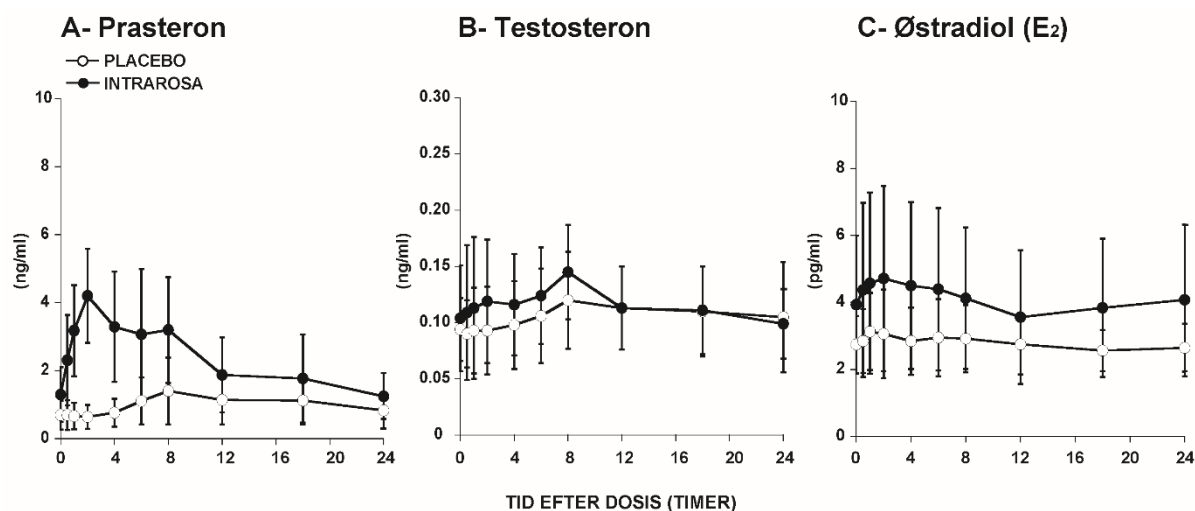
Prasteron administreret i vagina er en inaktiv prækursor, der går ind i de vaginale celler og konverteres intracellulært til små mængder cellespecifikke østrogener og androgener alt efter niveauet af enzymer udtrykt i den enkelte celletype. Den gavnlige effekt på tegn og symptomer på vulvæ og vaginal atrofi udøves ved aktivering af de vaginale østrogen- og androgenreceptorer.

I en undersøgelse af postmenopausale kvinder resulterede administration af et Intrarosa-vagitorie én gang dagligt i 7 dage i et gennemsnitligt C_{max} for prasteron og et gennemsnitligt areal under kurven fra 0-24 timer (AUC_{0-24}) på dag 7 på hhv. 4,4 ng/ml og 56,2 ng.h/ml, hvilket er signifikant højere end i placebogruppen (tabel 4; figur 1). C_{max} og AUC_{0-24} for metabolitterne testosteron og østradiol var også en smule højere hos de Intrarosa-behandlede kvinder sammenholdt med placebogruppen, men alle værdier blev inden for normalen for postmenopausale kvinder (< 10 pg østradiol/ml; $< 0,26$ ng testosteron/ml) i henhold til validerede massespektrometribaserede analyser for både undersøgelsesprøverne og referenceværdierne.

Tabel 4: $C_{\max}$ og AUC_{0-24} for prasteron, testosteron og østradiol på dag 7 efter daglig administration af placebo eller Intrarosa (gennemsnit $\pm$ SD)

		Placebo (N = 9)	Intrarosa (N = 10)
Prasteron	$C_{\max}$ (ng/ml)	1,60 ($\pm 0,95$)	4,42 ($\pm 1,49$)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	24,82 ($\pm 14,31$)	56,17 ($\pm 28,27$)
Testosteron	$C_{\max}$ (ng/ml)	0,12 ($\pm 0,04$) ¹	0,15 ($\pm 0,05$)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	2,58 ($\pm 0,94$) ¹	2,79 ($\pm 0,94$)
Østradiol	$C_{\max}$ (pg/ml)	3,33 ($\pm 1,31$)	5,04 ($\pm 2,68$)
	AUC_{0-24} (pg·h/ml)	66,49 ($\pm 20,70$)	96,93 ($\pm 52,06$)

¹: N = 8



Figur 1: Serumkoncentrationer af prasteron (A), testosteron (B) og østradiol (C) målt over en 24-timers periode på dag 7 efter daglig administration af placebo eller Intrarosa (gennemsnit $\pm$ SD)

Fordeling

Fordelingen af intravaginalt (eksogent) prasteron er hovedsageligt lokal, men der ses en lille stigning i systemisk eksponering for navnlig metabolitterne, dog inden for de normale værdier.

Biotransformation

Eksogent prasteron metaboliseres på samme måde som endogent prasteron. Systemisk metabolisering er ikke undersøgt i denne anvendelse.

Elimination

Systemisk elimination er ikke undersøgt specifikt i denne anvendelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prasteron var ikke mutagent eller clastogent i en række gængse *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser.

Der er ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hårdfedt (adeps solidus)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C

Må ikke nedfryses

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning med udvendigt lag af PVC og indvendigt lag af LDPE.

Applikator af LDPE og 1 % farvestof (titandioxid).

28 vaskerier er pakket i en æske med 6 applikatorer.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1255/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08 januar 2018

Dato for seneste fornyelse: 15 september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Intrarosa 6,5 mg, vagitorie
prasteron.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert vagitorie indeholder 6,5 mg prasteron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hårdfedt (adepts solidus)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vagitorie

28 vagitorier og 6 applikatorer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Vaginal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1255/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Intrarosa

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIGE IDENTIFIKATORER – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Intrarosa 6,5 mg, vagitorie
prasteron

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Endoceutics

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg, vagitorie
prasteron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert vagitorie indeholder 6,5 mg prasteron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hårdfedt (adeps solidus)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vagitorie

28 vagitorier

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Vaginal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1255/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Intrarosa 6,5 mg, vagitorie prasteron (prasteron.)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Intrarosa
3. Sådan skal du bruge Intrarosa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Intrarosa indeholder det aktive stof prasteron.

Anvendelse

Intrarosa anvendes til behandling af kvinder i overgangsalderen med moderate til svære symptomer på såkaldt vulvæ og vaginal atrofi, dvs. tørre og irritable slimhinder i skeden. Det bruges til at lindre denne overgangsalderrelaterede tørhed og irritation i skeden. Årsagen er et fald i koncentrationen af østrogen i kroppen. Dette sker naturligt efter overgangsalderen.

Virkning

Prasteron afhjælper symptomer og tegn på tørre slimhinder i skeden ved at erstatte det østrogen, som kvindernes æggestokke normalt producerer før overgangsalderen. Det indføres i skeden, så hormonet frigives dér, hvor der er brug for det. Dette kan afhjælpe ubehag i skeden.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Intrarosa

Hormonerstatningsbehandling (HRT) medfører risici, som der skal tages højde for ved vurderingen af, om du skal begynde at tage Intrarosa, eller om du skal blive ved med at tage det.

Der er kun begrænset erfaring med behandling af kvinder, der er gået i overgangsalderen for tid (som følge af problemer med æggestokkene eller operation). Hvis du er gået i overgangsalderen for tid, kan brug af hormonerstatningsbehandling være forbundet med andre risici. Tal med lægen om det.

Før du påbegynder (eller genoptager) hormonerstatningsbehandling, vil lægen spørge til din egen og din families sygehistorie. Lægen kan beslutte at undersøge dig fysisk. Dette kan omfatte en undersøgelse af brysterne og/eller om nødvendig gynækologisk undersøgelse.

Når du først er startet på behandling med Intrarosa, bør du regelmæssigt blive undersøgt af lægen (mindst én gang hver 6. måned). I forbindelse med denne opfølgning kan du drøfte fordele og risici ved at fortsætte på Intrarosa med lægen.

Få brysterne undersøgt regelmæssigt som anbefalet af lægen.

Brug ikke Intrarosa

Du bør ikke bruge Intrarosa, hvis noget af nedenstående gælder for dig. Hvis du er usikker på noget af det, skal du tale med lægen, inden du tager Intrarosa:

- Hvis du har eller tidligere har haft **brystkræft**, eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du har en **østrogenfølsom kræftsygdom** som f.eks. livmoderkræft (corpuscancer), eller hvis der er mistanke om, at du har det.
- Hvis du har **blødning fra skeden af ukendt årsag**.
- Hvis du har **fortykkelse af livmoderslimhinden** (endometriehyperplasi), der ikke bliver behandlet.
- Hvis du har eller tidligere har haft en blodprop i en vene (trombose), f.eks. i benene (dyb venetrombose) eller i lungerne (lungeemboli).
- Hvis du har en forstyrrelse i blodets koagulation (som f.eks. mangel på protein C, protein S eller antitrombin).
- Hvis du har eller for nylig har haft en sygdom forårsaget af blodpropper i arterierne, f.eks. hjerteanfald, slagtilfælde eller hjertekrampe (angina).
- Hvis du har eller tidligere har haft en **leversygdom**, og dine leverfunktionsværdier ikke er blevet normale igen.
- Hvis du har den sjældne blodsygdom "porfyri", der er en arvelig sygdom.
- Hvis du er **allergisk** over for **prasteron** eller et af de andre indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6 "Pakningstørrelser og yderligere oplysninger").

Hvis nogen af ovennævnte sygdomme viser sig for første gang, mens du tager Intrarosa, skal du straks holde op med at tage det og kontakte lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Vær ekstra forsigtig med at tage Intrarosa

Fortæl det til lægen, hvis du har haft et eller flere af nedenstående problemer, før du begynder på behandlingen, da de kan vende tilbage eller blive værre under behandling med Intrarosa. Hvis dette er tilfældet, bør du lade lægen undersøge dig oftere:

- knuder i livmoderen (uterusfibromer)
- vækst af livmoderslimhinden uden for livmoderen (endometriose) eller fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi)
- øget risiko for en blodprop (se "Blodpropper i en vene (trombose)")
- øget risiko for en østrogenfølsom kræfttype (f.eks. hvis din mor, søster eller bedstemor har haft brystkræft)
- forhøjet blodtryk
- leversygdomme som f.eks. en godartet leversvulst
- diabetes
- galdesten
- migræne eller (svær) hovedpine
- systemisk lupus erythematosus (en immunsygdom, der berører mange organer, SLE)
- epilepsi
- astma
- otosklerose (en sygdom, der rammer trommehinden og giver nedsat hørelse)
- meget højt indhold af fedtstoffer (triglycerider) i blodet
- væskeophobning som følge af hjerte- og/eller nyreproblemer.

Du skal holde op med at bruge Intrarosa og straks kontakte lægen,

hvis du bemærker noget af følgende betingelser, når du bruger HRT:

- Hvis du har nogen af de sygdomme, der er nævnt under "Brug ikke Intrarosa".
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst). Dette kan være tegn på en leversygdom.
- Hvis du bliver gravid.
- Kraftig blodtryksstigning (symptomerne kan være hovedpine, træthed og svimmelhed).
- Migrænelignende hovedpine, der optræder for første gang.
- Hvis du bemærker tegn på en blodprop som f.eks.:
 - ømme, hævede og røde ben
 - pludselige smerter i brystet
 - vejrtrækningsbesvær.

Yderligere oplysninger findes under "Blodpropper i en vene (trombose)".

Bemærk: Intrarosa er ikke et præventionsmiddel. Hvis det er mindre end 12 måneder siden, at du sidst havde menstruation, eller hvis du er under 50 år, kan du stadig have behov for yderligere prævention for at beskytte dig mod graviditet. Søg råd hos lægen.

Hormonerstatningsbehandling og kræft

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med aktuel eller tidligere kræft.

Fortykkelse af livmoderslimhinden (endometriehyperplasi) og livmoderkræft (corpuscancer)

Længerevarende hormonerstatningsbehandling med tabletter, som kun indeholder østrogen, kan øge risikoen for livmoderkræft (corpuscancer). Intrarosa stimulerer ikke livmoderslimhinden, hvilket er påvist ved atrofi (svind) i livmoderslimhinden hos alle de kvinder, der blev behandlet med Intrarosa i et år i de kliniske undersøgelser.

Det er uvist, hvorvidt der er en risiko ved brug af Intrarosa i lang tid (mere end et år). Det er dog påvist, at Intrarosa kun optages i blodet i meget lav grad, og det er derfor ikke nødvendigt at tilføje et progestagen.

Hvis du får blødning eller pletblødning, er det normalt ikke noget at bekymre sig om, men du bør dog bestille en tid hos lægen. Det kan være et tegn på, at din livmoderslimhinde er fortykket.

Nedenstående risici er knyttet til hormonerstatningsbehandling, når de pågældende stoffer findes i blodet. Intrarosa er imidlertid til lokal behandling i skeden, og absorptionen i blodbanen er meget lav. Det er ikke særlig sandsynligt, at de tilstande, der nævnes nedenfor, forværres eller kommer tilbage under behandlingen med Intrarosa, men du bør kontakte lægen, hvis du er bekymret.

Brystkræft

Der er påvist øget risiko for brystkræft ved hormonerstatningsbehandling med kombineret østrogen-progestogen og muligvis også med østrogen alene. Den forhøjede risiko afhænger af, hvor lang tid man bruger hormonerstatningsbehandling. Den forhøjede risiko viser sig i løbet af få år. Den vender dog tilbage til det normale niveau i løbet af få år (højest 5), efter at man er holdt op med behandlingen.

Kontrollér dine bryster regelmæssigt. Gå til lægen, hvis du bemærker forandringer såsom:

- fordybninger i huden
- forandringer i brystvorterne
- enhver knude, der kan ses eller mærkes.

Derudover bør du deltage i mammografiscreeningsprogrammer, når du bliver tilbudt dette.

Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene (ovariecancer) ses sjældent – langt sjældnere end brystkræft. Brug af hormonerstatningsbehandling med østrogen alene har været forbundet med let forhøjet risiko for kræft i æggestokkene.

Risikoen for kræft i æggestokkene afhænger af kvindens alder. For kvinder i alderen 50-54 år, der ikke får hormonerstatningsbehandling, diagnosticeres eksempelvis ca. 2 ud af 2 000 kvinder med ovariecancer i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder, der har fået hormonerstatningsbehandling i 5 år, vil der være ca. 3 tilfælde pr. 2 000 brugere (dvs. 1 ekstra tilfælde). Der er kun i sjældne tilfælde rapporteret om æggestokkræft og brystkræft hos kvinder, der er blevet behandlet med 6,5 mg prasteron i 52 uger.

Hormonerstatningsbehandlingens indvirkning på hjerte og kredsløb

Intrarosa er ikke undersøgt hos kvinder med tidligere tromboembolisk sygdom, ikke-kontrolleret forhøjet blodtryk eller hjertesygdom.

Blodpropper i en vene (trombose)

Der er 1,3-3 gange højere risiko for blodpropper i venerne hos brugere af hormonerstatningsbehandling end hos ikke-brugere, især i det første år af behandlingen.

Blodpropper kan være alvorlige, og hvis en af dem vandrer til lungerne, kan det medføre smerter i brystet, stakåndethed, besvimelse eller endda død.

Efterhånden som du bliver ældre, stiger risikoen for en blodprop i venerne; risikoen er desuden øget, hvis noget af nedenstående gælder for dig. Sig det til lægen, hvis noget af følgende gælder for dig:

- Du kan ikke gå i længere tid på grund af en stor operation, skade eller sygdom (se også punkt 3 "Hvis du skal opereres").
- Du er svært overvægtig (BMI >30 kg/m²).
- Du er tilbøjelig til at danne blodpropper og er derfor i langvarig behandling med medicin til forebyggelse af blodpropper.
- Nære slægtninge til dig har på et tidspunkt haft en blodprop i benet, lungerne eller et andet organ.
- Du har systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Du har kræft.

Vedrørende tegn på blodprop bør du læse afsnittet "Du skal holde op med at bruge Intrarosa og straks kontakte lægen".

Der er i kliniske undersøgelser ikke observeret dyb venetrombose med intravaginal prasteron, men der er set ét tilfælde af lungeemboli, hvilket er én hændelse mindre i Intrarosa-gruppen end i placebogruppen.

Sammenligning

Blandt kvinder i 50'erne, der ikke får hormonerstatningsbehandling, vil 4-7 ud af 1 000 få en blodprop i en vene i løbet af en periode på 5 år.

Hjertesygdomme (hjerteanfald)/forhøjet blodtryk

Kvinder, der bliver behandlet med østrogen alene, har ingen øget risiko for at udvikle hjertesygdom.

Slagtilfælde

Risikoen for slagtilfælde er ca. 1,5 gange højere, hvis man får hormonerstatningsbehandling, end hvis man ikke får det. Antallet af ekstra tilfælde af slagtilfælde stiger med alderen ved brug af hormonerstatningsbehandling.

Der er ikke observeret slagtilfælde med Intrarosa under de kliniske undersøgelser.

Sammenligning

Blandt kvinder i 50'erne, der ikke får hormonerstatningsbehandling, forventes i gennemsnit 8 ud af 1 000 kvinder at få et slagtilfælde i løbet af en periode på 5 år. Blandt kvinder i 50'erne, som får hormonerstatningsbehandling, vil der være 11 tilfælde for hver 1 000 brugere (dvs. 3 ekstra tilfælde) i løbet af en periode på 5 år.

Andre tilstande

- Hormonerstatningsbehandling forebygger ikke hukommelsestab. Der er i et vist omfang dokumentation for højere risiko for hukommelsestab hos kvinder, der begynder at bruge hormonerstatningsbehandling, efter at de er fyldt 65 år. Søg råd hos lægen.
- Du kan opleve udflåd fra skeden som følge af, at det hårde fedtstof smelter, i tillæg til den øgede skedeseekretion som følge af behandlingen. Det er ikke nødvendigt at holde op med at bruge Intrarosa, hvis der ses udflåd.
- Intrarosa kan svække virkningen af kondomer og pessarer (vaginalpessarer/cervixpessarer), der er lavet af latex.
- Hvis du har infektion i skeden, skal du tage en antibiotikakur, inden du begynder at tage Intrarosa.

Børn og unge

Intrarosa anvendes kun til voksne kvinder.

Brug af anden medicin sammen med Intrarosa

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der er ingen tilgængelige data om virkning og sikkerhed hos kvinder, der aktuelt er i hormonbehandling med f.eks. androgener eller HRT (østrogen alene eller kombineret med progestogener).

Brug af Intrarosa i kombination med HRT (østrogenbehandling alene, kombineret østrogen/progestagenbehandling eller androgenbehandling) eller vaginale østrogenpræparater frarådes.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet og amning

Intrarosa er kun til brug hos kvinder efter overgangsalderen. Hvis du bliver gravid, skal du holde op med at bruge Intrarosa og kontakte din læge.

Fertilitet

Intrarosa er ikke beregnet til brug hos kvinder, der kan blive gravide. Det vides ikke, om dette lægemiddel påvirker frugtbarheden.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Intrarosa påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Intrarosa

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil bestrebe sig på at ordinere den lavest mulige dosis til behandling af dit symptom i så kort tid som muligt. Tal med lægen, hvis du mener, at dosen er for høj eller ikke høj nok.

Hvor meget skal du tage

Du skal tage ét vagitorie hver dag ved sengetid.

Sådan skal du bruge Intrarosa

Før vagitoriet ind i skeden med pegefingern eller ved hjælp af den medfølgende applikator.

Læs vejledningen i brug af Intrarosa til sidst i denne indlægsseddel, før du tager lægemidlet i brug.

Hvor længe skal du tage Intrarosa

Efter start på behandlingen bør lægen undersøge dig mindst én gang hver 6. måned for at se, om du stadig har brug for Intrarosa.

Hvis du har brugt for meget Intrarosa

Skedeskylning anbefales.

Hvis du har glemt at bruge Intrarosa

Hvis du har glemt at tage et vagitorie, skal du tage det så snart, du kommer i tanke om det. Hvis den næste dosis er planlagt til mindre end 8 timer senere, bør du dog springe det glemte vagitorie over.

Du må ikke bruge to vagitorier som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du skal opereres

Hvis du skal opereres, skal du fortælle kirurgen, at du bruger Intrarosa. Det kan være nødvendigt at stoppe brugen af Intrarosa ca. 4-6 uger før operationen for at reducere risikoen for en blodprop (se punkt 2 "Blodpropper i en vene (trombose)"). Spørg lægen, hvornår du kan begynde at bruge Intrarosa igen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende sygdomme er oftere rapporteret hos kvinder, der bruger hormonerstatningsbehandling, som cirkulerer rundt i blodbanen, end hos kvinder, der ikke bruger hormonerstatningsbehandling. Risikoen er ikke lige så stor ved vaginale østrogenbehandlinger:

- brystkræft
- æggestokkræft
- blodpropper i venerne i benene og i lungerne (venøs tromboemboli)
- slagtilfælde
- mulig hukommelsessvækkelse, hvis hormonerstatningsbehandlingen påbegyndes efter det 65. år.

Du kan læse mere om disse bivirkninger i punkt 2.

Den bivirkning, der blev hyppigst rapporteret i de kliniske undersøgelser, var udflåd fra skeden. Det skyldes sandsynligvis smeltning af det hårde fedtstof samt øget vaginal sekretion på grund af behandlingen. Det er ikke nødvendigt at holde op med at bruge Intrarosa, hvis der ses udflåd.

Desuden er følgende bivirkninger indberettet:

- Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede): unormal smear-test (som oftest ASCUS eller LGSIL), vægtstigning eller vægttab
- Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede): godartede livmoder- og livmoderhalspolyper, godartet brysttumor.

Følgende bivirkninger er rapporteret med hormonerstatningsbehandling, der indeholder østrogener, men ikke med Intrarosa i de kliniske undersøgelser:

- galdeblæresygdom
- forskellige hudlidelser:
 - misfarvning af huden, navnlig på ansigt og hals (graviditetsmaske, kloasma)
 - smertefuld knudeformet rødme af huden (erythema nodosum)
 - udslæt med skydeskiveformet rødme eller sår (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Intrarosa indeholder:

- Aktivt stof: prasteron. Hvert vagitorie indeholder 6,5 mg prasteron.
- Det eneste andet indholdsstof er hårdt fedtstof (Hårdfedt (adepts solidus)).

Udseende og pakningsstørrelser

Intrarosa er et hvidt til offwhite projektilformet vagitorie med en længde på ca. 28 mm og en diameter på ca. 9 mm i den brede ende.

Applikatoren er fremstillet af LDPE og 1 % farvestof (titaniumdioxid).

Intrarosa fås i blisterpakninger med 28 vagitorier og 6 applikatorer.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

Theramex Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 28088080

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH

Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

España

Theramex Ireland Limited

Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800 100 350

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Italia

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 30 77 166

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

dmed.fv@tecnimede.pt

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0) 3330096795

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruosti

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Vejledning i brug af Intrarosa

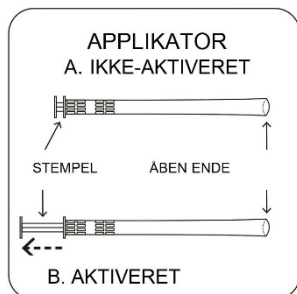
Sådan skal du bruge Intrarosa

- Indfør ét prasteronholdigt vagitorie i skeden én gang dagligt ved sengetid ved hjælp af den medfølgende applikator eller med en finger.

Før du går i gang

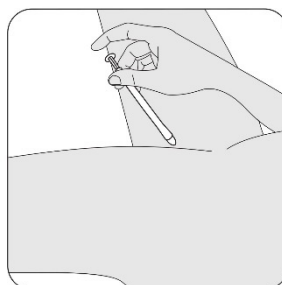
- Tøm din blære, og vask dine hænder, før du tager fat i vagitoriet og applikatoren.
- Tryk ét indpakket vagitorie ud af blisterpakningen med 7 vagitorier.

A. Brug af applikatoren



Trin 1

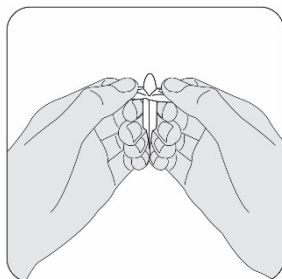
- 1A. Tag en applikator ud af pakningen.
- 1B. Træk stemplet tilbage, indtil det stopper, for at aktivere applikatoren. Applikatoren skal aktiveres inden brug. Placer applikatoren på en ren overflade.



Trin 5

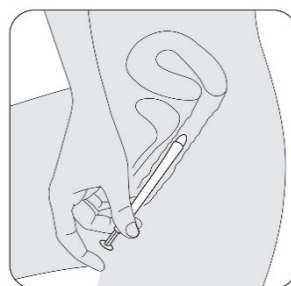
- Vælg den stilling for indsætning af vagitoriet, som er mest komfortabel for dig.

5a. Liggende stilling

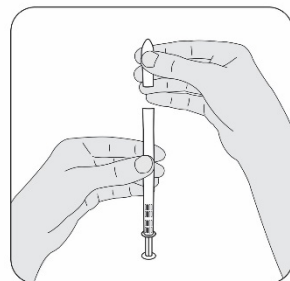


Trin 2

- Træk forsigtigt plastikflapperne omkring vagitoriet fra hinanden, mens du holder vagitoriet mellem dine fingre.
- Fjern forsigtigt vagitoriet fra plasticindpakningen.
- Hvis et vagitorie tages på en ikke rengjort overflade, skal du erstatte det med et nyt.

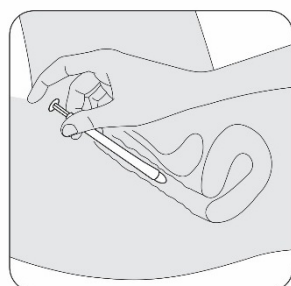


5b. Stående stilling



Trin 3

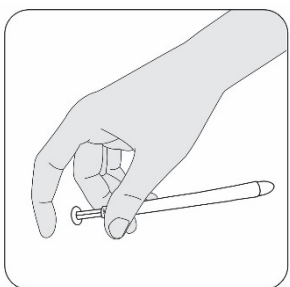
- Den flade ende af vagitoriet skal placeres i den åbne ende af den aktiverede applikator som vist på figuren. Du er nu klar til at indføre vagitoriet i skeden.



Trin 6

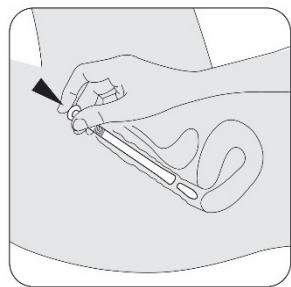
- Før forsigtigt den ende af applikatoren, hvor vagitoriet sidder, så langt ind i skeden, som du føler er komfortabelt.

Du må ikke trykke for hårdt.



Trin 4

- Hold applikatoren mellem tommel- og langfingeren.
- Din pegefinger skal være fri til at trykke applikatorens stempel ned, når du har ført applikatoren ind i skeden.



Trin 7

- Tryk stemplet i bund med pegefingeren for at frigøre vagitoriet.
 - Træk applikatoren ud. Vask den, eller smid den ud efter brug i en uge (to ekstra applikatorer medfølger).
 - For at vaske applikatoren:
 - Skil den i to dele;
 - Skyl de 2 dele i 30 sekunder under rindende vand;
 - Tør delene med køkkenrulle og saml dem igen.
- Opbevar den på et rent sted.

B. Brug af pegefingern

Følg vejledningen i trin 2, og før vagitoriet så langt ind i skeden med din pegefinger, som du føler er komfortabelt.

Du må ikke trykke for hårdt.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport for den ikke-interventionspålagte PASS endelige undersøgelsesrapport for det eller de ovenfor nævnte lægemidler, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Intrarosa (prasteron) fjernes fra den supplerende overvågningsliste, da betingelsen til markedsføringstilladelsen er opfyldt. Dette vedrører den ikke-interventionelle PASS - Drug Utilization Study (DUS) for at beskrive baseline-karakteristika, brugsmønstre for EU-postmenopausale kvinder, der påbegynder behandling med Intrarosa, og for at vurdere, om EU-ordinerende læger overholder kontraindikationerne angivet i EU's produktresumé.

Derfor fjernes erklæringen om, at dette lægemiddel er underlagt yderligere overvågning, og at dette vil muliggøre hurtig identifikation af ny sikkerhedsinformation, efterfulgt af en omvendt ligesidet sort trekant, fra produktresuméet og indlægssedlen.

Derudover benyttede MAH lejligheden til at indføre en ændring af listen over lokale repræsentanter. CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af undersøgelsen for det eller de ovennævnte lægemidler, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for disse lægemidler er uændret, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP er af den opfattelse, at vilkårene for markedsføringstilladelsen for det ovenfor nævnte lægemiddel bør varieres.