

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

Weißes bis gebrochen weißes, kegelstumpfförmiges Vaginalzäpfchen mit einer Länge von ca. 28 mm und einem Durchmesser von ca. 9 mm am breitesten Ende.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intrarosa wird angewendet zur Behandlung vulvärer und vaginaler Atrophie bei postmenopausalen Frauen mit mittelschweren bis schweren Symptomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6,5 mg Prasteron (ein Vaginalzäpfchen) einmal täglich, angewendet vor dem Zubettgehen.

Für die Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine Therapie mit Intrarosa nur bei Symptomen eingeleitet werden, die negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. In jedem Fall sollte mindestens alle 6 Monate eine sorgfältige Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen, und die Therapie mit Intrarosa sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie angewendet werden, sobald die Patientin daran denkt. Ist die nächste Dosis jedoch in weniger als 8 Stunden fällig, sollte die Patientin das vergessene Vaginalzäpfchen auslassen. Es sollten keine zwei Vaginalzäpfchen angewendet werden, wenn eine vorherige Dosis vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei älteren Frauen wird keine Dosisanpassung als erforderlich angesehen.

Patientinnen mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung

Da Intrarosa lokal in der Vagina wirkt, ist bei postmenopausalen Frauen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung oder anderen systemischen Anomalien oder Erkrankungen keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Intrarosa bei weiblichen Kindern beliebigen Alters für die Indikation der durch die Menopause bedingten vulvären und vaginalen Atrophie.

Art der Anwendung

Vaginale Anwendung

Intrarosa kann mit dem Finger oder mit einem in der zugehörigen Packung enthaltenen Applikator in die Vagina eingeführt werden.

Das Vaginalzäpfchen sollte so weit in die Vagina vorgeschoben werden, wie dies ohne Kraftaufwand möglich ist.

Beim Einführen mit einem Applikator sind folgende Schritte einzuhalten:

1. Den Applikator vor der Verwendung aktivieren (durch Zurückziehen des Kolbens).
2. Das flache Ende des Vaginalzäpfchens in das offene Ende des aktivierten Applikators einsetzen.
3. Den Applikator so weit in die Vagina vorschieben, wie dies ohne Kraftaufwand möglich ist.
4. Den Kolben des Applikators nach innen drücken, um das Vaginalzäpfchen abzugeben.
5. Den Applikator anschließend herausziehen und auseinandernehmen; die zwei Teile des Applikators 30 Sekunden lang unter fließendem Wasser abspülen und danach mit einem Papiertuch abwischen und wieder zusammensetzen. Den Applikator bis zum nächsten Gebrauch an einem sauberen Ort aufbewahren.
6. Jeder Applikator ist nach einwöchiger Verwendung zu entsorgen (es sind zwei weitere Applikatoren in der Packung enthalten).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil;
- nicht abgeklärte Genitalblutung;
- bekannter, früherer oder vermuteter Brustkrebs;
- bekannte oder vermutete östrogenabhängige bösartige Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom);
- unbehandelte Endometriumhyperplasie;
- akute Lebererkrankung oder Lebererkrankung in der Anamnese, solange sich die Ergebnisse in Leberfunktionstests nicht wieder normalisiert haben;
- frühere oder aktuelle venöse Thromboembolie (VTE) (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie);
- bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel; siehe Abschnitt 4.4);
- bestehende oder kürzlich aufgetretene thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt);
- Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für die Behandlung postmenopausaler Symptome sollte eine Therapie mit Intrarosa nur bei Symptomen eingeleitet werden, die negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. In jedem Fall sollte mindestens alle 6 Monate eine sorgfältige Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen, und die Therapie mit Intrarosa sollte nur fortgesetzt werden, so lange der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt und nachdem ein Gespräch mit dem Arzt stattgefunden hat.

Ärztliche Untersuchung/Überwachung

Vor Einleitung der Therapie mit Intrarosa ist eine vollständige persönliche und Familienanamnese zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Becken und Brust) sollte sich, im Ermessen des Arztes, daran und an den Gegenanzeigen und besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen

für die Anwendung orientieren. Während der Behandlung werden regelmäßige Untersuchungen empfohlen; deren Häufigkeit und Art richten sich nach der jeweiligen Frau. Frauen sollten eine Anleitung erhalten, welche Veränderungen in ihren Brüsten sie ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal melden sollten (siehe „Brustkrebs“ unten). Untersuchungen, einschließlich PAP-Abstriche und Blutdruckmessungen, sollten gemäß den derzeit akzeptierten Screening-Verfahren erfolgen, jedoch angepasst an die klinischen Bedürfnisse der jeweiligen Person.

Erkrankungen, die eine Überwachung erfordern

- Wenn eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen vorliegen, zuvor aufgetreten sind und/oder sich während der Schwangerschaft oder einer vorhergehenden Hormontherapie verschlechtert haben, ist die Patientin engmaschig zu überwachen. Es gilt zu beachten, dass diese Erkrankungen während der Behandlung mit Intrarosa erneut auftreten oder sich verschlechtern können, und zwar insbesondere:
 - Leiomyom (Uterusfibromyome) oder Endometriose
 - Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen (siehe unten)
 - Risikofaktoren für östrogenabhängige Tumore, z. B. Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades
 - Hypertonie
 - Lebererkrankungen (z. B. Leberadenome)
 - Diabetes mellitus mit oder ohne Gefäßbeteiligung
 - Cholelithiasis
 - Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
 - Systemischer Lupus erythematodes
 - Endometriumhyperplasie in der Anamnese (siehe unten)
 - Epilepsie
 - Asthma
 - Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Therapie

Die Therapie ist abzubrechen, wenn eine Gegenanzeige entdeckt wird bzw. wenn einer der folgenden Umstände eintritt:

- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Neu auftretende migräneartige Kopfschmerzen
- Schwangerschaft.

Endometriumhyperplasie und -karzinom

- Östrogen ist ein Stoffwechselprodukt von Prasteron. Bei Frauen mit intaktem Uterus wird das Risiko einer/eines Endometriumhyperplasie und -karzinoms erhöht, wenn exogene Östrogene über einen längeren Zeitraum hinweg angewendet werden. Bei Frauen, die in den klinischen Studien über einen Zeitraum von 52 Wochen behandelt wurden, wurden keine Fälle von Endometriumhyperplasie berichtet. Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit Endometriumhyperplasie untersucht.
- Bei östrogenhaltigen Arzneimitteln zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber Östrogen im normalen Bereich der Postmenopause bleibt, wird die zusätzliche Anwendung eines Progestagens nicht empfohlen.
- Die Langzeitsicherheit für das Endometrium im Zusammenhang mit lokal-vaginal angewendetem Prasteron wurde nicht länger als ein Jahr untersucht. Bei einer wiederholten Therapie sollte die Behandlung daher mindestens einmal jährlich überprüft werden.
- Wenn zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, sollte der Ursache nachgegangen werden; hierfür kann eine Endometriumbiopsie erforderlich sein, um maligne Erkrankungen des Endometriums auszuschließen.
- Eine ungehinderte Östrogenstimulation kann zu einer prämaligen oder malignen Umwandlung der noch bestehenden Endometrioseherde führen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn dieses Arzneimittel bei Frauen angewendet wird, die sich wegen einer Endometriose einer Hysterektomie unterzogen haben, insbesondere, wenn bei ihnen bekanntermaßen eine

Restendometriose vorliegt, da intravaginal angewendetes Prasteron bei Frauen mit Endometriose nicht untersucht wurde.

Prasteron wird zu Östrogenverbindungen verstoffwechselt. Die folgenden Risiken wurden mit systemischer Hormonersatztherapie (HET) in Verbindung gebracht und gelten in geringerem Maße für östrogenhaltige Arzneimittel zur vaginalen Anwendung, bei denen die systemische Exposition gegenüber dem Östrogen im normalen Bereich der Postmenopause bleibt. Sie sollten jedoch bei langfristiger bzw. wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels berücksichtigt werden.

Brustkrebs

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen hin, die eine kombinierte systemische HET mit Östrogen und Progestagen und möglicherweise auch eine systemische HET nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HET abhängig. Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb von einigen Anwendungsjahren, kehrt jedoch nach Abbruch der Behandlung innerhalb von einigen (längstens fünf) Jahren zum Ausgangswert zurück.

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit aktivem oder früherem Brustkrebs untersucht. Bei 1.196 Frauen, die die 6,5-mg-Dosis erhalten haben, wurde in Woche 52 ein Brustkrebsfall berichtet; dies liegt unter der Inzidenzrate, die in der normalen Population desselben Alters beobachtet wurde.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die eine systemische HET nur mit Östrogen anwenden; dieses Risiko zeigt sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren und nimmt nach Absetzen der Behandlung im Laufe der Zeit ab.

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit aktivem oder früherem Ovarialkarzinom untersucht. Bei 1.196 Frauen, die die 6,5-mg-Dosis erhalten haben, wurde ein Fall eines Ovarialkarzinoms berichtet; dies liegt über der Inzidenzrate, die in der normalen Population desselben Alters beobachtet wurde. Wichtig zu erwähnen ist, dass dieser Fall vor Beginn der Behandlung vorlag und eine BRCA1-Mutation aufwies.

Anomale Ergebnisse im PAP-Abstrich

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit anomalen Ergebnissen im PAP-Abstrich („atypische squamöse Zellen von unbestimmter Signifikanz“, ASCUS) oder schwerwiegenderen Befunden untersucht. Fälle von anomalen Ergebnissen im PAP-Abstrich, die ASCUS oder einer „niedriggradigen squamösen intraepithelialen Läsion“ (LSIL) entsprechen, wurden bei Frauen berichtet, die mit der 6,5-mg-Dosis behandelt wurden (Häufigkeit „häufig“).

Venöse Thromboembolie

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit aktueller oder früherer venöser Thromboembolie untersucht.

- Systemische HET ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten Risiko verbunden, eine venöse Thromboembolie (VTE) zu entwickeln, d. h. eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr der HET wahrscheinlicher als zu späteren Zeitpunkten (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei Patientinnen mit anamnestisch bekannter Thrombophilie besteht ein erhöhtes Risiko für eine VTE, und die HET kann dieses Risiko weiter verstärken. Bei diesen Patientinnen darf eine HET daher nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für VTE gehören unter anderem: Anwendung von Östrogenen, höheres Alter, größere Operation, längere Immobilisation, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Zeitraum nach der Entbindung, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle von Krampfadern bei VTE.

Wie bei allen postoperativen Patientinnen müssen prophylaktische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden, um eine VTE nach der Operation zu verhindern. Wenn auf einen elektiven Eingriff eine längere Ruhigstellung folgen soll, wird empfohlen, die HET 4 bis 6 Wochen vorher zu unterbrechen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.

- Bei Frauen ohne VTE in der persönlichen Anamnese, bei denen aber ein Verwandter 1. Grades in der Anamnese eine Thrombose im jugendlichen Alter aufweist, kann, nach sorgfältiger Beratung bezüglich der Einschränkungen (nur ein gewisser Anteil der thrombophilen Erkrankungen wird durch ein Screening erkannt), ein Screening angeboten werden.
Wenn eine thrombophile Erkrankung festgestellt wird, die isoliert von Thrombosen bei Familienmitgliedern oder „schwerwiegend“ (wie z. B. C-Protein-, S-Protein- oder Antithrombin-Mangel oder eine Kombination dieser Störungen) ist, darf keine HET angewendet werden.
- Bei Frauen, die bereits eine chronische antikoagulative Therapie erhalten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HET sorgfältig abgewogen werden.
- Wenn nach Einleitung der Therapie eine VTE auftritt, sollte Intrarosa abgesetzt werden. Patientinnen sollten angewiesen werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden, wenn mögliche Symptome eines thromboembolischen Ereignisses (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe) auftreten.

In der 6,5-mg-Gruppe und in der Placebogruppe wurde im Rahmen der klinischen Studien jeweils ein Fall von Lungenembolie berichtet.

Koronare Herzkrankheit (KHK)/Hypertonie

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit unkontrollierter Hypertonie (Blutdruck über 140/90 mmHg) und kardiovaskulärer Erkrankung untersucht. In klinischen Studien wurden Fälle von Hypertonie mit der Häufigkeit „gelegentlich“ berichtet, und in beiden Gruppen (6,5 mg Prasteron und Placebo) wurden ähnliche Inzidenzraten beobachtet. Im Rahmen von klinischen Studien wurde kein Fall von koronarer Herzkrankheit berichtet.

Ischämischer Schlaganfall

Eine systemische Östrogen-Monotherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für ischämischen Schlaganfall verbunden. Das relative Risiko verändert sich nicht mit zunehmendem Alter oder der Zeit seit dem Einsetzen der Menopause. Da das grundlegende Schlaganfallrisiko jedoch stark altersabhängig ist, steigt das Gesamtrisiko für Schlaganfall bei Frauen, die eine HET erhalten, mit dem Alter an (siehe Abschnitt 4.8).

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit aktueller oder früherer arterieller Thromboembolie untersucht. Im Rahmen von klinischen Studien wurden keine Fälle von arterieller Thromboembolie berichtet.

Andere im Zusammenhang mit HET beobachtete Erkrankungen

- Östrogene können Flüssigkeitsretention verursachen; daher sollten Patientinnen mit Funktionsstörungen des Herzens oder der Nieren sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit bestehender Hypertriglyzeridämie sollten während einer Östrogensatz- oder einer HET engmaschig überwacht werden, da in seltenen Fällen unter einer Östrogentherapie massiv erhöhte Plasmatriglyzeridspiegel, die zu Pankreatitis führen, beschrieben wurden.
- Östrogene erhöhen das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierendem Gesamtschilddrüsenhormon, was sich anhand des proteingebundenen Jods (PBI), der T4-Spiegel (mittels Säulen- oder Radioimmunoassay) bzw. der T3-Spiegel (mittels Radioimmunoassay) erkennen lässt. Die T3-Resin-Aufnahme ist herabgesetzt, was das erhöhte TBG widerspiegelt. Die Konzentrationen von freiem T4 und freiem T3 bleiben unverändert. Im Serum können andere bindende Proteine erhöht sein, wie das kortikoidbindende Globulin (CBG) oder das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Kortikosteroiden bzw. steroidal Sexualhormonen. Die Konzentrationen von freien oder biologisch aktiven Hormonen bleiben

- unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, Alpha-1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).
- Eine HET führt nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion. Es gibt einige Belege für ein erhöhtes Risiko einer wahrscheinlichen Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr eine kontinuierliche kombinierte HET oder eine HET nur mit Östrogen beginnen.

Im Rahmen der klinischen Studien wurde keine dieser Erkrankungen im Zusammenhang mit Intrarosa beobachtet.

Frauen mit Vaginalinfektion sollten vor Beginn der Behandlung mit Intrarosa eine entsprechende antimikrobielle Therapie erhalten.

Da die Hartfettbasis schmilzt und zusätzlich aufgrund der Behandlung mit verstärkter Vaginalsekretion zu rechnen ist, kann es zu Vaginalausfluss kommen; dies macht jedoch kein Absetzen von Intrarosa erforderlich (siehe Abschnitt 4.8.).

Die Anwendung von Intrarosa zusammen mit Kondomen, Diaphragmen oder Portiokappen aus Latex muss vermieden werden, da der Gummi durch das Präparat beschädigt werden kann.

Intrarosa wurde nicht bei Frauen untersucht, die aktuell mit Hormonen behandelt werden (HET [Östrogen-Monotherapie oder Östrogen in Kombination mit Progestagenen] oder Behandlung mit Androgenen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit einer systemischen HET (Östrogen-Monotherapie, Kombination aus Östrogen/Progestagen oder Androgen) oder vaginalen Östrogenen wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Intrarosa ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die die Menopause noch nicht erreicht haben (einschließlich bei Schwangeren), nicht indiziert.

Wenn während der Behandlung mit Intrarosa eine Schwangerschaft auftritt, sollte die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Intrarosa bei Schwangeren vor.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Intrarosa ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Intrarosa ist bei fertilen Frauen nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Intrarosa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Vaginalausfluss. Dies ist auf das Schmelzen des als Trägersubstanz verwendeten Hartfetts sowie auf die zu erwartende verstärkte Vaginalsekretion aufgrund der Behandlung zurückzuführen. Intrarosa muss bei Auftreten von Vaginalausfluss nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen von Prasteron 6,5 mg Vaginalzäpfchen sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Prasteron 6,5 mg Vaginalzäpfchen beobachtet in klinischen Studien

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($> 1/1.000$, $< 1/100$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ort der Anwendung	Ausfluss an der Applikationsstelle	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	Anomale Ergebnisse im PAP-Abstrich (vorwiegend ASCUS oder LSIL)	Zervix-/Uteruspolypen Raumforderung in der Brust (gutartig)
Untersuchungen	Gewichtsschwankungen	-

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die eine kombinierte Östrogen-Progestagen-Therapie über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre erhalten, wird über ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose berichtet.
- Eine etwaige Risikosteigerung bei Anwenderinnen, die eine Östrogen-Monotherapie erhalten, ist erheblich geringer als bei Patientinnen, die Östrogen-Progestagen-Kombinationen erhalten.
- Die Höhe des Risikos hängt von der Anwendungsdauer ab (siehe Abschnitt 4.4)
- Ergebnisse der größten randomisierten placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größten epidemiologischen Studie (MWS) werden im Folgenden präsentiert.

Eine-Million-Frauen-Studie – Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Zusätzliche Fälle pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HET über einen Zeitraum von 5 Jahren*1	Risikoquotient und 95%-KI#	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI)
HET nur mit Östrogen			
50-65	9-12	1,2	1–2 (0–3)

#Gesamtrisikquotient Der Risikoquotient ist nicht konstant, steigt aber mit längerer Anwendungsdauer an.

1 *Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in entwickelten Ländern

Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

US-WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre (95%-KI)
Nur konjugiertes equines Östrogen (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*2

Ovarialkarzinom

Die Anwendung einer HET nur mit Östrogen oder einer HET mit einer Kombination aus Östrogen und Progestagen ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei Frauen hervor, die gerade eine HET anwenden, im Vergleich zu Frauen, die nie eine HET angewendet haben (RR 1,43; 95%-KI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HET 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2.000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HET anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2.000 Frauen diagnostiziert.

Risiko für venöse Thromboembolien

HET ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko verbunden, eine VTE zu entwickeln, d. h. eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist im ersten Jahr der HET wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der WHI-Studien werden im Folgenden präsentiert:

WHI-Studien – zusätzliches Risiko einer VTE bei 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen
Nur orales Östrogen*3			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

Risiko für koronare Herzkrankheit

- Das Risiko für koronare Herzkrankheit ist bei Anwenderinnen einer HET mit einer Kombination aus Östrogen und Progestagen, die über 60 Jahre alt sind, geringfügig erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko für ischämischen Schlaganfall

- Die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie sowie einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie wird mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist während der Anwendung einer HET nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist nicht vom Alter oder der Anwendungsdauer abhängig; da jedoch das Baseline-Risiko stark vom Alter abhängt, steigt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls bei Frauen, die eine HET anwenden, mit zunehmendem Alter an (siehe Abschnitt 4.4).

2 *WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, in der kein erhöhtes Brustkrebsrisiko gezeigt wurde

3 *Studie bei Frauen ohne Uterus

WHI-Studien (kombiniert) – zusätzliches Risiko eines ischämischen Schlaganfalls*4 bei 5-jähriger Anwendung

Altersbereich (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen im Placebo-Arm über 5 Jahre	Risikoquotient und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HET-Anwenderinnen über 5 Jahre
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1-5)

Es wurde über andere Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Östrogen-Progestagen-Therapie berichtet:

- *Erkrankungen der Gallenblase.*
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura.*
- *Wahrscheinliche Demenz über einem Alter von 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).*

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung wird eine Scheidenspülung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, ATC-Code: G03XX01.

Wirkmechanismus

Intrarosa enthält den Wirkstoff Prasteron, d. h. Dehydroepiandrosteron (DHEA), das mit dem körpereigenen humanen DHEA biochemisch und biologisch identisch ist. DHEA ist ein Vorläufersteroid, das für sich allein genommen inaktiv ist und in Östrogene und Androgene umgewandelt wird. Intrarosa unterscheidet sich in dieser Hinsicht von den östrogenhaltigen Arzneimitteln, da es auch zur Entstehung von Androgenmetaboliten führt.

Es wurden eine durch Östrogen vermittelte Erhöhung der Anzahl der oberflächlichen und Intermediärzellen und eine Verminderung der Anzahl der Parabasalzellen in der Vaginalschleimhaut festgestellt. Darüber hinaus fand eine Verminderung des pH-Werts in der Vagina hin zum Normalbereich statt, was das Wachstum der normalen Bakterienflora begünstigt.

Klinische Wirksamkeit

Physiologische Reaktionen (objektive Messgrößen)

Es wurden Wirksamkeitsdaten im Rahmen von zwei in den Vereinigten Staaten und in Kanada durchgeführten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Pivot-Studien (ERC-231/Studie 1 und ERC-238/Studie 2) generiert; diese wurden an postmenopausalen Frauen im Alter von 40 bis 80 Jahren (mittleres Alter 58,6 Jahre in Studie 1 und

*4 es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden

59,5 Jahre in Studie 2) mit vulvärer und vaginaler Atrophie (VVA) durchgeführt. Zum Baseline-Zeitpunkt betrug der Anteil der oberflächlichen Zellen im Vaginalabstrich $\leq 5,0\%$, der vaginale pH-Wert lag bei $> 5,0$, und als am meisten belastendes Symptom (MBS) der VVA wurde Dyspareunie (mittelschwer bis schwer) identifiziert. Nach 12-wöchiger täglicher Behandlung mit einem Prasteron 6,5 mg Vaginalzäpfchen ($n = 81$ in Studie 1 und $n = 325$ in Studie 2) wurden in beiden Studien anhand der Veränderung gegenüber Baseline im Vergleich zur Placebo-Behandlung ($n = 77$ in Studie 1 und $n = 157$ in Studie 2) signifikante Verbesserungen der 3 coprimary Endpunkte im Vergleich zu Placebo gezeigt, und zwar Erhöhung des prozentualen Anteils oberflächlicher Zellen ($p < 0,0001$), Verminderung des prozentualen Anteils der Parabasalzellen ($p < 0,0001$) und Verminderung des vaginalen pH-Werts ($p < 0,0001$).

Symptome (subjektive Messgrößen)

Das MBS Dyspareunie (coprimärer Endpunkt) wurde zum Baseline-Zeitpunkt sowie nach 12 Wochen beurteilt. Der Schweregrad wurde dabei wie folgt bewertet: Keine Symptome=0, Leicht=1, Mittelschwer=2, Schwer=3. Tabelle 2 zeigt die mittlere Veränderung des Schweregrad-Punktwerts im Hinblick auf das MBS Dyspareunie nach 12 Wochen mit zugehörigem statistischem Test hinsichtlich des Unterschieds im Vergleich zu Placebo für Studie 1 (ERC-231) und Studie 2 (ERC-238).

Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsanalyse – Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 12 im Hinblick auf das am meisten belastende Symptom Dyspareunie (ITT-Population; LOCF)

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

Tabelle 3 zeigt den prozentualen Anteil der Studienteilnehmerinnen, die eine Veränderung gegenüber Baseline im Hinblick auf ihr MBS Dyspareunie in Woche 12 meldeten. „Besserung“ war definiert als eine Reduzierung des Schweregrad-Punktwerts von 1 oder mehr. „Linderung“ war definiert als keine oder nur leichte Symptome in Woche 12. „Erhebliche Besserung“ war auf Patientinnen beschränkt, die zum Baseline-Zeitpunkt ein mittelschweres bis schweres MBS hatten, das sich von „schwer“ zu „leicht“ oder von „schwer“ oder „mittelschwer“ zu „keine Symptome“ besserte.

Tabelle 3: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Besserung, Linderung oder erheblicher Besserung des MBS Dyspareunie nach 12 Wochen unter Behandlung mit Intrarosa vs. Placebo (ITT, LOCF)

	Besserung		Linderung		Erhebliche Besserung	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
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 %
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%

Klinische Sicherheit

Neben den zwei 12-wöchigen klinischen Hauptstudien der Phase III wurden Sicherheitsdaten zu Intrarosa auch im Rahmen einer nicht vergleichenden offenen Sicherheitsstudie gewonnen, die ein Jahr dauerte.

Bei Frauen, die 52 Wochen lang mit 6,5 mg Prasteron behandelt wurden, wurden Fälle von Brustkrebs und Ovarialkarzinomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen, die 52 Wochen lang mit Intrarosa behandelt wurden, wurden Fälle anomaler Ergebnisse im PAP-Abstrich entweder ASCUS oder LSIL mit der Häufigkeit „häufig“ berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Endometriale Sicherheit

Bei den 389 auswertbaren Endometriumbiopsien zum Studienende, die nach 52-wöchiger Behandlung mit Intrarosa durchgeführt wurden, wurden keine histologischen Anomalien gemeldet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Intrarosa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vaginal angewendetes Prasteron ist ein inaktiver Vorläufer, der in die Vaginalzellen eindringt und, abhängig von der Konzentration der in jedem Zelltyp exprimierten Enzyme, intrazellulär in kleine zellspezifische Mengen von Östrogenen und Androgenen umgewandelt wird. Die positiven Wirkungen auf die Symptome und Anzeichen der vulvären und vaginalen Atrophie entstehen durch die Aktivierung der vaginalen Östrogen- und Androgenrezeptoren.

In einer an postmenopausalen Frauen durchgeführten Studie führte die Anwendung des Intrarosa-Vaginalzäpfchens einmal täglich für 7 Tage zu einer mittleren Prasteron- $C_{\max}$ und Fläche unter der Kurve von 0 bis 24 Stunden (AUC_{0-24}) an Tag 7 von 4,4 ng/ml bzw. 56,2 ng h/ml; diese Werte waren signifikant höher als jene in der Gruppe von Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden (Tabelle 4; Abbildung 1). Die $C_{\max}$ und AUC_{0-24} der Metaboliten Testosteron und Estradiol waren ebenfalls bei den mit dem Intrarosa-Vaginalzäpfchen behandelten Frauen geringfügig höher als bei den mit Placebo behandelten Patientinnen, aber alle Werte blieben im Normalbereich für postmenopausale Frauen (< 10 pg Estradiol/ml; $< 0,26$ ng Testosteron/ml), gemessen mittels validierter Massenspektrometrie-Assays sowohl für die Studienproben als auch für die Referenzwerte.

Tabelle 4: $C_{\max}$ und AUC_{0-24} von Prasteron, Testosteron und Estradiol an Tag 7 nach täglicher Anwendung von Placebo oder Intrarosa (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

		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)
Estradiol	$C_{\max}$ (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

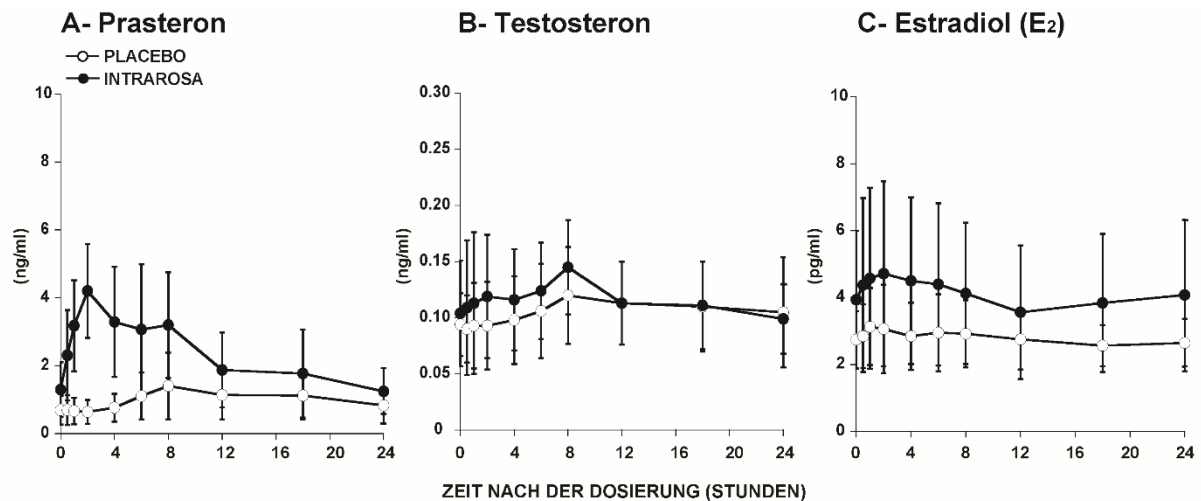


Abbildung 1: Serumkonzentrationen von Prasteron (A), Testosteron (B) und Estradiol (C), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden an Tag 7 nach täglicher Anwendung von Placebo oder Intrarosa (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

Verteilung

Die Verteilung von intravaginalem (exogenem) Prasteron erfolgt überwiegend lokal, jedoch ist ein gewisser Anstieg der systemischen Exposition zu beobachten, und zwar insbesondere im Hinblick auf die Metaboliten. Die Werte liegen jedoch im Normalbereich.

Biotransformation

Exogenes Prasteron wird auf dieselbe Weise verstoffwechselt wie endogenes Prasteron. Der systemische Metabolismus wurde bei dieser Anwendung nicht untersucht.

Elimination

Die systemische Elimination wurde nicht speziell für diese Anwendung untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prasteron wirkte in einer Standardreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien nicht mutagen oder klastogen.

Es wurden keine Untersuchungen zur Karzinogenität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett (Adeps Solidus)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus einer äußeren PVC- und einer inneren LDPE-Schicht.

Applikator aus LDPE und 1 % Farbstoff (Titandioxid).

In einem Umkarton sind 28 Vaginalzäpfchen mit 6 Applikatoren verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1255/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2018

Datum der letzte Verlängerung: 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURS für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen
Prasteron

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hartfett (Adeps Solidus)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Vaginalzäpfchen

28 Vaginalzäpfchen und 6 Applikatoren.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur vaginalen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1255/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Intrarosa

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen
Prasteron

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Endoceutics

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**INNERER UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen
Prasteron

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Hartfett (Adeps Solidus)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Vaginalzäpfchen

28 Vaginalzäpfchen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur vaginalen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1255/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Intrarosa 6,5 mg Vaginalzäpfchen

Prasteron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Intrarosa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Intrarosa beachten?
3. Wie ist Intrarosa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Intrarosa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Intrarosa und wofür wird es angewendet?

Intrarosa enthält den Wirkstoff Prasteron.

Wofür wird Intrarosa angewendet?

Intrarosa wird zur Behandlung postmenopausaler Frauen angewendet, die an mittelschweren bis schweren Symptomen vulvärer und vaginaler Atrophie leiden. Es wird zur Linderung der Symptome der Menopause in der Vagina, wie z. B. Trockenheit oder Reizung, angewendet. Diese Symptome werden durch einen Abfall des Östrogenspiegels im Körper verursacht. Dies ist eine natürliche Folge der Menopause.

Wie wirkt Intrarosa?

Prasteron behebt die Symptome und Anzeichen vulvärer und vaginaler Atrophie, indem es die Östrogene ersetzt, die vor der Menopause bei Frauen normalerweise von den Eierstöcken produziert werden. Es wird in Ihre Vagina eingeführt, sodass das Hormon an der Stelle abgegeben wird, an der es gebraucht wird. So können die Beschwerden in der Vagina gelindert werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Intrarosa beachten?

Die Anwendung einer Hormonersatztherapie (HET) geht mit Risiken einher, die bei der Entscheidung, ob eine derartige Behandlung begonnen oder fortgesetzt werden soll, berücksichtigt werden müssen.

Die Erfahrung bei der Behandlung von Frauen mit einer vorzeitigen Menopause (aufgrund des Versagens oder einer Operation der Eierstöcke) ist begrenzt. Wenn die Menopause bei Ihnen vorzeitig eingesetzt hat, können andere Risiken mit der Anwendung einer HET verbunden sein. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Bevor Sie die HET beginnen (oder erneut beginnen), wird Ihr Arzt Sie nach Ihrer eigenen Krankengeschichte und der Ihrer Familie fragen. Ihr Arzt kann entscheiden, eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Dies kann eine Untersuchung Ihrer Brüste und/oder, falls notwendig, eine Unterleibsuntersuchung umfassen.

Sobald Sie die Behandlung mit Intrarosa begonnen haben, sollten Sie Ihren Arzt zu regelmäßigen Kontrollen (mindestens alle 6 Monate) aufsuchen. Besprechen Sie bei diesen Kontrollen mit Ihrem Arzt den Nutzen und die Risiken einer weiteren Behandlung mit Intrarosa.

Unterziehen Sie sich gemäß der Empfehlung Ihres Arztes einer regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung Ihrer Brüste.

Intrarosa darf nicht angewendet werden,

wenn einer der folgenden Umstände auf Sie zutrifft (wenn Sie sich bezüglich eines oder mehrerer der nachstehenden Punkte nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Intrarosa anwenden):

- wenn Sie **Brustkrebs** haben oder in der Vergangenheit hatten oder wenn vermutet wird, dass Sie an dieser Erkrankung leiden;
- wenn Sie an einer **Form von Krebs** leiden, dessen Wachstum von Östrogenen abhängig ist, wie z. B. eine Krebserkrankung der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium), oder wenn vermutet wird, dass Sie an einer solchen Erkrankung leiden;
- wenn bei Ihnen **nicht abgeklärte vaginale Blutungen auftreten**;
- wenn bei Ihnen eine **übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut** vorliegt (Endometriumhyperplasie), die nicht behandelt wird;
- wenn sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose) gebildet hat oder früher einmal gebildet hatte, z. B. in den Beinen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie);
- wenn Sie unter einer Blutgerinnungsstörung leiden (wie z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel);
- wenn Sie eine Erkrankung haben oder in der Vergangenheit hatten, die durch Blutgerinnsel in den Arterien verursacht wird (wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder Angina pectoris);
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben oder in der Vergangenheit hatten und sich die Werte in Ihren Leberfunktionstest noch nicht wieder normalisiert haben;
- wenn Sie an einer seltenen Bluterkrankung namens „Porphyrie“ leiden, die innerhalb von Familien weitergegeben (vererbt) wird;
- wenn Sie **allergisch** gegen **Prasteron** oder einen der in Abschnitt 6, ‘Inhalt der Packung und weitere Informationen’, genannten sonstigen Bestandteile von Intrarosa sind.

Wenn eine der vorstehend genannten Erkrankungen oder Umstände während der Anwendung von Intrarosa erstmals auftritt, brechen Sie die Anwendung sofort ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wann besondere Vorsicht bei der Anwendung von Intrarosa geboten ist

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung Ihren Arzt, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit eines oder mehrere der folgenden Probleme aufgetreten sind, da diese während der Behandlung mit Intrarosa erneut auftreten oder sich sogar verschlimmern können. Wenn dies der Fall ist, sollten Sie Ihren Arzt häufiger für Kontrollen aufsuchen:

- Myome in Ihrer Gebärmutter;
- Wachstum der Gebärmutterschleimhaut außerhalb Ihrer Gebärmutter (Endometriose) oder in der Vergangenheit aufgetretenes übermäßiges Wachstum der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie);
- erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln (siehe „Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)“);

- erhöhtes Risiko für östrogenabhängigen Krebs (wie z. B. wenn die Mutter, Schwester oder Großmutter an Brustkrebs erkrankt ist oder war);
- Bluthochdruck;
- eine Lebererkrankung, wie z. B. ein gutartiger Lebertumor;
- Diabetes;
- Gallensteine;
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen;
- eine Erkrankung des Immunsystems, die viele Organe im Körper beeinträchtigt (systemischer Lupus erythematosus, SLE);
- Epilepsie;
- Asthma;
- eine Erkrankung, die das Trommelfell und das Gehör beeinträchtigt (Otosklerose);
- eine sehr hohe Konzentration von Fetten (Triglyzeriden) in Ihrem Blut;
- Wassereinlagerungen aufgrund von Herz- oder Nierenproblemen.

Brechen Sie die Anwendung von Intrarosa ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie einen oder mehrere der nachstehenden Umstände während der Anwendung der HET bemerken:

- eine der im Abschnitt „Intrarosa darf nicht angewendet werden“ genannten Erkrankungen;
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen (Gelbsucht). Diese Symptome können Anzeichen für eine Lebererkrankung sein;
- wenn Sie schwanger werden;
- ein starker Anstieg Ihres Blutdrucks (Symptome können Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Schwindel sein);
- migräneartige Kopfschmerzen, die zum ersten Mal auftreten;
- wenn Sie Anzeichen für ein Blutgerinnsel bemerken, wie z. B.:
 - schmerzhaftes Anschwellen und Rötung der Beine;
 - plötzlicher Schmerz im Brustkorb;
 - Atemnot.

Weitere Informationen siehe „Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)“

Hinweis: Intrarosa ist kein Verhütungsmittel. Wenn Ihre letzte Menstruationsperiode weniger als 12 Monate zurückliegt oder Sie unter 50 Jahre alt sind, müssen Sie unter Umständen weiterhin zusätzlich verhüten, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

HET und Krebs

Intrarosa wurde nicht bei Frauen mit aktuellen oder früheren Krebserkrankungen untersucht.

Übermäßige Verdickung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumhyperplasie) und Krebserkrankung der Gebärmutterschleimhaut (Endometriumkarzinom)

Die längere Einnahme von HET-Tabletten, die ausschließlich Östrogen enthalten, kann das Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) erhöhen. Intrarosa regt das Endometrium nicht zum Wachstum an; dies zeigt sich anhand einer Rückbildung der Gebärmutterschleimhaut bei allen Frauen, die im Rahmen der klinischen Studien ein Jahr lang mit Intrarosa behandelt wurden.

Es ist nicht klar, ob bei der Langzeitanwendung (über mehr als ein Jahr hinweg) von Intrarosa ein Risiko besteht. Es wurde jedoch gezeigt, dass Intrarosa nur in sehr geringem Maße in das Blut aufgenommen wird; daher ist es nicht notwendig, zusätzlich ein Gestagen anzuwenden.

Wenn bei Ihnen Blutungen oder Schmierblutungen auftreten, ist dies in der Regel kein Grund zur Sorge; Sie sollten jedoch einen Termin bei Ihrem Arzt vereinbaren. Dies könnte ein Anzeichen für eine Verdickung Ihres Endometriums sein.

HET-Arzneimittel, die im Blut zirkulieren, gehen mit den folgenden Risiken einher. Intrarosa ist allerdings zur lokalen Behandlung in der Vagina vorgesehen und wird nur in sehr geringem Maße in

das Blut aufgenommen. Es ist relativ unwahrscheinlich, dass sich die nachstehend genannten Erkrankungen während der Behandlung mit Intrarosa verschlimmern oder erneut auftreten, aber Sie sollten sich an Ihren Arzt wenden, wenn Sie Bedenken haben.

Brustkrebs

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass die Anwendung einer HET mit einer Kombination aus Östrogen und Progestagen sowie möglicherweise die Anwendung einer HET nur mit Östrogen das Risiko für Brustkrebs erhöhen. Das erhöhte Risiko ist davon abhängig, wie lange Sie die HET anwenden. Das erhöhte Risiko zeigt sich innerhalb einiger Jahre. Nach Beendigung der Behandlung kehrt das Risiko jedoch innerhalb weniger Jahre (meistens 5 Jahre) wieder zurück auf den Stand bei Nichtanwenderinnen.

- **Untersuchen Sie Ihre Brüste regelmäßig. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie z. B. folgende Veränderungen bemerken:**
 - Dellenbildung der Haut;
 - Veränderungen der Brustwarze;
 - sicht- oder tastbare Knoten.

Darüber hinaus wird empfohlen, Mammographie-Früherkennungsprogramme wahrzunehmen, wenn diese Ihnen angeboten werden.

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) ist selten – viel seltener als Brustkrebs. Die Anwendung einer HET nur mit Östrogen ist mit einem leicht erhöhten Risiko verbunden, an Eierstockkrebs zu erkranken.

Das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, ändert sich mit dem Alter. Zum Beispiel werden bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HET anwenden, über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Eierstockkrebs pro 2.000 Frauen diagnostiziert. Bei Frauen, die seit 5 Jahren eine HET anwenden, treten etwa 3 Fälle pro 2.000 Anwenderinnen auf (d. h. etwa 1 zusätzlicher Fall). Bei Frauen, die 52 Wochen lang mit 6,5 mg Prasteron behandelt wurden, wurden Fälle von Eierstock- und Brustkrebs selten berichtet.

Auswirkungen einer HET auf das Herz-Kreislauf-System

Intrarosa wurde bei Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen, unkontrolliertem Bluthochdruck oder Herzerkrankungen nicht untersucht.

Blutgerinnsel in einer Vene (Thrombose)

Das Risiko für Blutgerinnsel in den Venen ist bei HET-Anwenderinnen gegenüber Nichtanwenderinnen ca. 1,3- bis 3-fach erhöht, insbesondere während des ersten Anwendungsjahrs.

Blutgerinnsel können ernsthafte Folgen haben. Wenn ein Blutgerinnsel zu den Lungen wandert, kann dies zu Brustkorbschmerzen, Atemnot, Ohnmacht und sogar zum Tod führen.

In höherem Alter und wenn einer oder mehrere der folgenden Umstände auf Sie zutreffen, besteht bei Ihnen eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Blutgerinnsel in Ihren Venen. Wenn einer der folgenden Umstände auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie aufgrund einer größeren Operation, Verletzung oder Erkrankung über längere Zeit nicht laufen können (siehe auch Abschnitt 3, Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen);
- wenn Sie stark übergewichtig sind ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$);
- wenn Sie unter einer Gerinnungsstörung leiden, die eine Langzeitbehandlung mit einem Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erfordert;
- wenn einer Ihrer engen Verwandten in der Vergangenheit ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ hatte;
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematoses (SLE) leiden;

- wenn Sie Krebs haben.

Anzeichen eines Blutgerinnsels siehe „Brechen Sie die Anwendung von Intrarosa ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt“.

In klinischen Studien wurde bei Anwendung von intravaginalem Prasteron keine tiefe Venenthrombose beobachtet; hingegen wurde mit Intrarosa ein Fall von Lungenembolie berichtet; somit ist die Inzidenz bei Intrarosa niedriger als in der Placebogruppe.

Zum Vergleich

Bei Frauen in den 50ern, die keine HET anwenden, ist zu erwarten, dass über einen Zeitraum von 5 Jahren im Durchschnitt bei 4 bis 7 von 1.000 ein Blutgerinnsel in einer Vene auftritt.

Herzerkrankung (Herzinfarkt)/Hypertonie

Bei Frauen, die eine Therapie nur mit Östrogen erhalten, besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzerkrankung.

Schlaganfall

Das Risiko für einen Schlaganfall ist bei HET-Anwenderinnen gegenüber Nichtanwenderinnen ca. 1,5-fach erhöht. Die Anzahl der zusätzlichen Schlaganfälle aufgrund der Anwendung einer HET nimmt mit dem Alter zu.

In klinischen Studien wurden im Zusammenhang mit Intrarosa keine Schlaganfälle beobachtet.

Zum Vergleich

Bei Frauen in den 50ern, die keine HET anwenden, ist zu erwarten, dass über einen Zeitraum von 5 Jahren im Durchschnitt bei 8 von 1.000 ein Schlaganfall auftritt. Bei Frauen in den 50ern, die eine HET anwenden, treten bei 1.000 Anwenderinnen über 5 Jahre 11 Fälle auf (d. h. 3 Fälle mehr).

Sonstige Erkrankungen

- HET kann keinem Gedächtnisverlust vorbeugen. Es gibt einige Belege für ein erhöhtes Risiko eines Gedächtnisverlusts bei Frauen, die nach einem Alter von 65 Jahren mit der Anwendung einer HET beginnen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- Durch das Schmelzen der „Hartfettbasis“ sowie die erhöhte Scheidensekretion aufgrund der Behandlung kann es bei Ihnen zu Vaginalausfluss kommen. Wenn Vaginalausfluss auftritt, muss Intrarosa deswegen nicht abgesetzt werden.
- Intrarosa kann Kondome, Diaphragmen und Portiokappen aus Latex schwächen.
- Wenn bei Ihnen eine Infektion der Vagina vorliegt, müssen Sie Antibiotika einnehmen, bevor Sie Intrarosa anwenden können.

Kinder und Jugendliche

Intrarosa wird nur bei erwachsenen Frauen angewendet.

Anwendung von Intrarosa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen vor, die aktuell eine Hormontherapie erhalten, wie z. B.: Androgene, HET (Östrogen allein oder in Kombination mit Gestagenen).

Die Anwendung von Intrarosa in Kombination mit einer HET (nur Östrogen, Kombination Östrogen-Gestagen oder Androgen) oder vaginalen Östrogenen wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft und Stillzeit

Intrarosa ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen. Wenn Sie schwanger werden, brechen Sie die Anwendung von Intrarosa ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Fortpflanzungsfähigkeit

Intrarosa ist nicht für gebärfähige Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Intrarosa hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Intrarosa anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt wird versuchen, die geringste Dosis zu verschreiben und Ihr Symptom so kurz wie möglich zu behandeln. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass die Dosis zu stark oder zu schwach ist.

Anzuwendende Dosis

Verwenden Sie ein Vaginalzäpfchen einmal täglich vor dem Zubettgehen.

Wie ist Intrarosa anzuwenden?

Führen Sie das Vaginalzäpfchen mit Ihrem Finger oder einem in der Packung enthaltenen Applikator in die Vagina ein.

Lesen Sie die Anweisungen zur Anwendung von Intrarosa am Ende der Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Wie lange ist Intrarosa anzuwenden?

Suchen Sie Ihren Arzt nach der ersten Anwendung mindestens alle 6 Monate auf, um zu prüfen, ob Sie Intrarosa weiter anwenden müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Intrarosa angewendet haben, als Sie sollten

Es wird empfohlen, eine Scheidenspülung durchzuführen.

Wenn Sie die Anwendung von Intrarosa vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung eines Vaginalzäpfchens vergessen haben, führen Sie eines ein, sobald Sie daran denken. Ist die nächste Dosis jedoch in weniger als 8 Stunden fällig, lassen Sie das vergessene Vaginalzäpfchen aus.

Wenden Sie nicht zwei Vaginalzäpfchen an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen

Wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist, informieren Sie den Chirurgen, dass Sie Intrarosa anwenden. Sie müssen die Anwendung von Intrarosa ca. 4 bis 6 Wochen vor der Operation absetzen, um das Risiko eines Blutgerinnsels zu vermindern (siehe Abschnitt 2, Blutgerinnsel in einer Vene

(Thrombose)). Fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie wieder mit der Anwendung von Intrarosa beginnen können.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Erkrankungen werden bei Frauen, die im Blut zirkulierende HET-Arzneimittel anwenden, häufiger beobachtet als bei Frauen, die keine HET anwenden. Diese Risiken treffen in geringerem Maße auf vaginal angewendete Östrogenbehandlungen zu:

- Brustkrebs;
- Eierstockkrebs;
- Blutgerinnsel in den Venen der Beine oder Lunge (venöse Thromboembolie);
- Schlaganfall;
- wahrscheinlicher Gedächtnisverlust, wenn die HET über einem Alter von 65 Jahren begonnen wird.

Weitere Informationen über diese Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 2.

Die in den klinischen Studien am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Vaginalausfluss. Dies ist wahrscheinlich auf das Schmelzen des Hartfetts sowie auf eine zu erwartende verstärkte Scheidensekretion aufgrund der Behandlung zurückzuführen. Wenn Vaginalausfluss auftritt, muss Intrarosa deswegen nicht abgesetzt werden.

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

- mit der Häufigkeit „häufig“ (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): anomale Ergebnisse im PAP-Abstrich (vorwiegend ASCUS oder LSIL), Gewichtsschwankungen (Zu- oder Abnahme);
- mit der Häufigkeit „gelegentlich“ (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): gutartige Gebärmutterhals- oder Gebärmutterpolypen, gutartige Raumforderung in der Brust.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei HET mit Östrogenen, nicht aber bei Intrarosa berichtet:

- Erkrankungen der Gallenblase
- verschiedene Hauterkrankungen:
 - Verfärbung der Haut, insbesondere im Gesicht oder am Hals, die als „Schwangerschaftsflecken“ (Chloasma) bezeichnet wird;
 - schmerzhafte rötliche Knötchen auf der Haut (Erythema nodosum);
 - Ausschlag mit Rötungen oder wunden Stellen, die wie Zielscheiben aussehen (Erythema multiforme).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Intrarosa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und den Blisterpackungen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Intrarosa enthält

- Der Wirkstoff ist Prasteron. Jedes Vaginalzäpfchen enthält 6,5 mg Prasteron.
- Der einzige sonstige Bestandteil ist Hartfett (Adeps Solidus).

Wie Intrarosa aussieht und Inhalt der Packung

Intrarosa ist ein weißes bis gebrochen weißes, kegelstumpfförmiges Vaginalzäpfchen mit einer Länge von ca. 28 mm und einem Durchmesser von ca. 9 mm am breitesten Ende.

Der Applikator besteht aus LDPE und 1 % Farbstoff (Titandioxid).

Es sind Packungen mit 28 Vaginalzäpfchen in Blisterpackungen und 6 Applikatoren erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgien

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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/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/Τελ./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anleitung zur Anwendung von Intrarosa

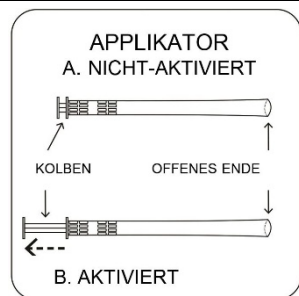
Wie ist Intrarosa anzuwenden?

- Führen Sie einmal täglich ein Prasteron-Vaginalzäpfchen mit einem Applikator oder Ihrem Finger in Ihre Vagina ein.

Bevor Sie beginnen

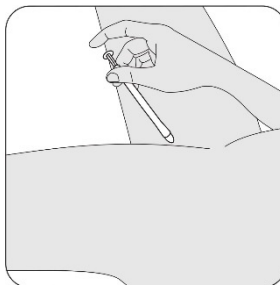
- Leeren Sie Ihre Blase und waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie das Vaginalzäpfchen und den Applikator handhaben.
- Reißen Sie ein verpacktes Vaginalzäpfchen vom Streifen mit 7 Vaginalzäpfchen ab.

A. Verwendung des Applikators



SCHRITT 1

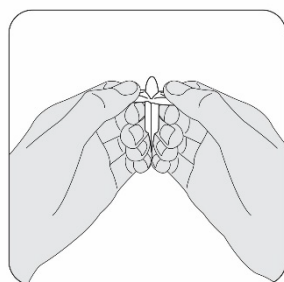
- 1A. Nehmen Sie 1 Applikator aus der Packung.
- 1B. Ziehen Sie den Kolben bis zum Anschlag zurück, um den Applikator zu aktivieren. Der Applikator muss vor der Verwendung aktiviert werden. Legen Sie den Applikator auf eine saubere Oberfläche.



SCHRITT 5

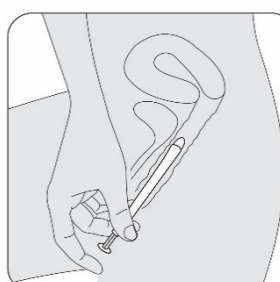
- Wählen Sie eine Position, in der das Einführen des Vaginalzäpfchens für Sie am bequemsten ist.

5a. Liegend

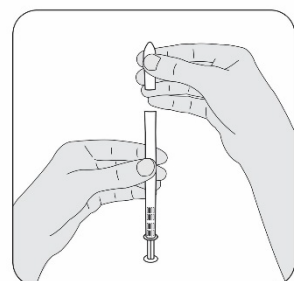


SCHRITT 2

- Halten Sie das Vaginalzäpfchen zwischen Ihren Fingern, und ziehen Sie die Kunststoffflaschen am Vaginalzäpfchen langsam auseinander.
- Nehmen Sie das Vaginalzäpfchen vorsichtig aus der Kunststoffumhüllung.
- Wenn ein Vaginalzäpfchen auf eine unhygienische Oberfläche fällt, nehmen Sie ein neues.

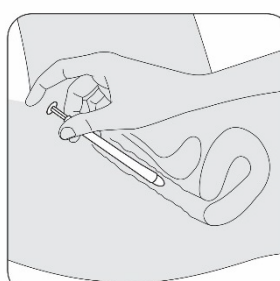


5b. Stehend



SCHRITT 3

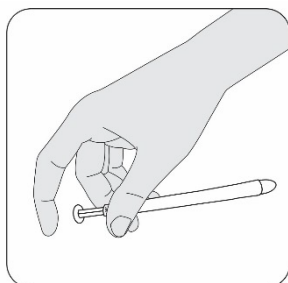
- Setzen Sie das flache Ende des Vaginalzäpfchens wie gezeigt in das offene Ende des aktivierten Applikators. Sie können das Vaginalzäpfchen jetzt in Ihre Vagina einführen.



SCHRITT 6

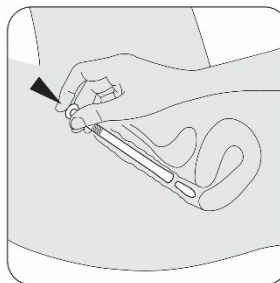
- Schieben Sie das Ende des Applikators mit dem Vaginalzäpfchen sanft, so weit wie dies ohne Kraftaufwand möglich ist, in Ihre Vagina vor.

Üben Sie nicht zu viel Druck aus.



SCHRITT 4

- Halten Sie den Applikator zwischen Daumen und Mittelfinger.
- So können Sie mit Ihrem Zeigefinger den Kolben des Applikators herunterdrücken, nachdem der Applikator in Ihre Vagina eingeführt wurde.



SCHRITT 7

- Drücken Sie den Kolben des Applikators mit Ihrem Zeigefinger herunter, um das Vaginalzäpfchen abzugeben.
- Entfernen Sie den Applikator. Waschen Sie ihn, oder entsorgen Sie ihn nach einwöchiger Anwendung (es sind zwei weitere Applikatoren in der Packung enthalten).
- So waschen Sie den Applikator:
 - Nehmen Sie ihn auseinander;
 - Spülen Sie die 2 Teile 30 Sekunden lang unter fließendem Wasser ab;

– Mit einem Papiertuch abwischen
und wieder zusammenbauen.
Bewahren Sie ihn an einem
sauberen Ort auf.

B. Einführen mit dem Finger

Befolgen Sie die Anweisungen von Schritt 2 und führen Sie anschließend das Vaginalzäpfchen mit Ihrem Finger so weit in die Vagina ein, wie dies ohne Kraftaufwand möglich ist. **Üben Sie nicht zu viel Druck aus.**
