

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Intrarosa 6,5 mg κολπικό υπόθετο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε κολπικό υπόθετο περιέχει 6,5 mg πραστερόνης (prasterone).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κολπικό υπόθετο

Λευκό προς μπεζ, ωοειδές κολπικό υπόθετο μήκους περίπου 28 mm και διαμέτρου 9 mm στο πλατύτερο άκρο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Intrarosa ενδείκνυται για τη θεραπεία της αιδοιοκολπικής ατροφίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 6,5 mg πραστερόνης (ένα κολπικό υπόθετο) μία φορά ημερησίως, πριν από τον ύπνο.

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η χρήση του Intrarosa θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε περίπτωση που τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τουλάχιστον ανά 6 μήνες και η χρήση του Intrarosa θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Εάν παραληφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί η ασθενής. Ωστόσο, εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σε λιγότερο από 8 ώρες, η ασθενής δεν πρέπει να λάβει το κολπικό υπόθετο που ξέχασε. Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δύο κολπικά υπόθετα για να αντισταθμιστεί μία δόση που ξεχάστηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένες γυναίκες.

Ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια

Δεδομένου ότι το Intrarosa δρα τοπικά εντός του κόλπου, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική διαταραχή ή νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Intrarosa σε κορίτσια οποιασδήποτε ηλικίας για τη θεραπεία της αιδοιοκολπικής ατροφίας που οφείλεται στην εμμηνόπαυση δεν προβλέπεται.

Τρόπος χορήγησης

Κολπική χρήση

Το Intrarosa μπορεί να τοποθετηθεί στον κόλπο με το δάχτυλο ή με τον εφαρμοστή που εσωκλείεται στη σχετική συσκευασία.

Το κολπικό υπόθετο πρέπει να εισάγεται μέσα στον κόλπο έως το σημείο όπου εισχωρεί χωρίς αντίσταση.

Εάν χρησιμοποιηθεί ο εφαρμοστής, απαιτείται η τήρηση των ακόλουθων βημάτων:

1. Ο εφαρμοστής πρέπει να ενεργοποιηθεί (με έλξη του εμβόλου) πριν από τη χρήση.
2. Το επίπεδο άκρο του κολπικού υποθέτου πρέπει να τοποθετείται στο ανοιχτό άκρο του ενεργοποιημένου εφαρμοστή.
3. Ο εφαρμοστής πρέπει να εισάγεται μέσα στον κόλπο έως το σημείο όπου εισχωρεί χωρίς αντίσταση.
4. Το έμβολο του εφαρμοστή πρέπει να πιεστεί για να απελευθερωθεί το κολπικό υπόθετο.
5. Στη συνέχεια, ο εφαρμοστής πρέπει να αποσύρεται και να αποσυναρμολογείται. Τα δύο μέρη του πρέπει να πλένονται για 30 δευτερόλεπτα κάτω από τρεχούμενο νερό προτού σκουπιστούν με χαρτί και επανασυναρμολογηθούν. Ο εφαρμοστής πρέπει να φυλάσσεται σε καθαρό μέρος μέχρι την επόμενη χρήση.
6. Κάθε εφαρμοστής πρέπει να απορρίπτεται μετά από μια εβδομάδα χρήσης (εσωκλείονται δύο πρόσθετοι εφαρμοστές).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στο έκδοχο που αναφέρεται στην παράγραφο 6.1
- Αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία
- Διαγνωσμένος καρκίνος του μαστού, ιστορικό καρκίνου του μαστού ή υποψία καρκίνου του μαστού
- Διαγνωσμένοι οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου)
- Υπερπλασία του ενδομητρίου που δεν έχει αντιμετωπισθεί θεραπευτικά
- Οξεία ηπατοπάθεια ή ιστορικό ηπατοπάθειας, εφόσον τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα
- Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής ή ενεργός φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή)
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S, ή αντιθρομβίνης, βλ. παράγραφο 4.4)
- Ενεργός ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Πορφυρία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των μετεμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων, το Intrarosa θα πρέπει να ξεκινά μόνο σε περίπτωση που τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τουλάχιστον ανά 6 μήνες και η χρήση του Intrarosa θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων, κατόπιν συζήτησης με τον θεράποντα γιατρό.

Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

Πριν από την έναρξη λήψης του Intrarosa, θα πρέπει να λαμβάνεται ολοκληρωμένο ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό. Η σωματική εξέταση (όπου περιλαμβάνεται εξέταση της πυελικής χώρας και των μαστών) θα πρέπει να έχει ως γνώμονα το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς, καθώς και τις αντενδείξεις και τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, σύμφωνα με την απόφαση του θεράποντος γιατρού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να πραγματοποιούνται περιοδικοί επανέλεγχοι, των οποίων η συχνότητα και η φύση προσαρμόζεται στις ιδιαιτερότητες της κάθε γυναίκας. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στις γυναίκες σχετικά με το ποιες αλλαγές στους μαστούς θα πρέπει να αναφέρονται στον γιατρό ή τον νοσηλευτή τους (βλ. «Καρκίνος του μαστού» παρακάτω). Παρακλινικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της λήψης κολποτραχηλικού επιχρίσματος και μετρήσεων αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να εκτελούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες αποδεκτές πρακτικές προληπτικού ελέγχου, προσαρμοσμένες στις κλινικές ανάγκες του κάθε ατόμου.

Καταστάσεις που χρήζουν επίβλεψης

- Εάν υπάρχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις, είχε εκδηλωθεί στο παρελθόν ή/και είχε επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή προηγούμενης ορμονοθεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αυτές οι καταστάσεις ενδέχεται να υποτροπιάσουν ή να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με Intrarosa, ιδίως οι ακόλουθες:
 - Λειομύωμα (ινομώματα της μήτρας) ή ενδομητρίωση
 - Παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές (βλ. παρακάτω)
 - Παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους, π.χ. κληρονομικότητα πρώτου βαθμού για καρκίνο του μαστού
 - Υπέρταση
 - Ηπατικές διαταραχές (π.χ. ηπατικό αδένωμα)
 - Σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές
 - Χολολιθίαση
 - Ημικρανία ή (έντονη) κεφαλαλγία
 - Συστημικός ερυθηματώδης λύκος.
 - Ιστορικό υπερπλασίας του ενδομητρίου (βλ. παρακάτω)
 - Επιληψία
 - Άσθμα
 - Ωτοσκλήρυνση

Λόγοι άμεσης διακοπής της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί αντένδειξη, καθώς και στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ήκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας
- Σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Πρωτοεμφανιζόμενη κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας
- Κύηση.

Υπερπλασία και καρκίνος του ενδομητρίου

- Το οιστρογόνο είναι μεταβολίτης της πραστερόνης. Σε γυναίκες με ακέραια μήτρα, ο κίνδυνος υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται όταν χορηγούνται εξωγενή οιστρογόνα για μεγάλες χρονικές περιόδους. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά υπερπλασίας του ενδομητρίου σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία διάρκειας 52 εβδομάδων στο πλαίσιο των κλινικών μελετών. Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με υπερπλασία του ενδομητρίου.
- Για προϊόντα οιστρογόνου κολλικής εφαρμογής στα οποία η συστηματική έκθεση σε οιστρογόνο παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν συνιστάται η προσθήκη προγεσταγόνου.
- Η ασφάλεια του ενδομητρίου στην περίπτωση μακροχρόνια χορηγούμενης πραστερόνης μέσω τοπικής κολλικής εφαρμογής δεν έχει μελετηθεί για διάρκεια μεγαλύτερη του ενός έτους. Ως εκ

τούτου, σε περίπτωση επανάληψης, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση.

- Εάν παρατηρηθεί αιμορραγία ή κηλίδες αίματος σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διερευνηθεί η αιτιολογία, ακόμη και με βιοψία του ενδομητρίου, για να αποκλειστεί τυχόν κακοήθεια του ενδομητρίου.
- Η διέγερση που προκαλείται από μονοθεραπεία οιστρογόνων ενδέχεται να οδηγήσει σε προκακοήθειες ή κακοήθειες εξαλλαγές της υπολειπόμενης εστίας της ενδομητρίωσης. Συνεπώς, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται κατά τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω ενδομητρίωσης, ιδίως εάν είναι γνωστό ότι πάσχουν από υπολειπόμενη ενδομητρίωση, δεδομένου ότι η ενδοκολπική πρασπερόνη δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

Η πρασπερόνη μεταβολίζεται σε οιστρογονικές ενώσεις. Με τη χρήση συστημικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) έχουν συσχετισθεί οι ακόλουθοι κίνδυνοι και ισχύουν σε μικρότερο βαθμό για προϊόντα οιστρογόνων κολπικής εφαρμογής στα οποία η συστημική έκθεση στα οιστρογόνα παραμένει εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, οι εν λόγω κίνδυνοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε περίπτωση μακροχρόνιας ή επανειλημμένης χρήσης του προϊόντος.

Καρκίνος του μαστού

Τα συνολικά αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου είναι αυξημένος, πιθανόν και σε γυναίκες που λαμβάνουν συστημική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα, εξαρτάται δε από τη διάρκεια της ΘΟΥ. Ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης, ενώ επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα λίγα χρόνια (πέντε το μέγιστο) μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενεργό καρκίνο του μαστού ή ιστορικό καρκίνου του μαστού. Την εβδομάδα 52 αναφέρθηκε ένα περιστατικό καρκίνου του μαστού σε δείγμα 1.196 γυναικών οι οποίες έλαβαν δόση 6,5 mg. Το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης που προκύπτει είναι χαμηλότερο από το ποσοστό που παρατηρείται στον φυσιολογικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού.

Επιδημιολογικά στοιχεία από μια μετα-ανάλυση μεγάλης κλίμακας καταδεικνύουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες που λαμβάνουν συστημική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνο. Ο κίνδυνος αυτός είναι εμφανής εντός 5 ετών χρήσης, ενώ μειώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά τη διακοπή της χρήσης.

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενεργό καρκίνο των ωοθηκών ή ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών. Την εβδομάδα 52 αναφέρθηκε ένα περιστατικό καρκίνου των ωοθηκών σε δείγμα 1.196 γυναικών οι οποίες έλαβαν δόση 6,5 mg. Το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης που προκύπτει είναι χαμηλότερο από το ποσοστό που παρατηρείται στον φυσιολογικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας. Επισημαίνεται ότι το εν λόγω περιστατικό προϋπήρχε πριν από την έναρξη της θεραπείας και η ασθενής έφερε μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1.

Μη φυσιολογικό κολποτραχηλικό επίχρισμα

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με μη φυσιολογικό κολποτραχηλικό επίχρισμα (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας (ASCUS)) ή σοβαρότερη διαταραχή. Περιστατικά μη φυσιολογικού κολποτραχηλικού επιχρίσματος που αντιστοιχούν σε ASCUS ή σε χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή βλάβη (LSIL) έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν τη δόση των 6,5 mg (συχνά περιστατικά).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενεργό φλεβική θρομβοεμβολική νόσο ή ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου.

- Η συστηματική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, υψηλότερο κατά 1,3-3 φορές. Τέτοια συμβάματα είναι πιο πιθανόν να σημειωθούν εντός του πρώτου έτους ΘΟΥ παρά αργότερα (βλ. παράγραφο 4.8).
- Οι ασθενείς με γνωστή θρομβοφιλία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής, η δε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ενδέχεται να συμβάλλει σε αυτόν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε αυτές τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).
- Στους γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής περιλαμβάνεται η χρήση οιστρογόνων, η μεγαλύτερη ηλικία, οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινησία, η παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$), η εγκυμοσύνη/λοχεία, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και ο καρκίνος. Δεν υπάρχει συναίνεση μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τον δυνητικό ρόλο των κίρσοειδών φλεβών στη φλεβική θρομβοεμβολή. Όπως και σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης προφυλακτικών μέτρων προκειμένου να αποτραπεί η εκδήλωση φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν μετά από εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις αναμένεται παρατεταμένη ακινησία, συνιστάται η προσωρινή διακοπή της ΘΟΥ 4 έως 6 εβδομάδες πριν από την επέμβαση. Η θεραπεία δεν πρέπει να επαναχορηγείται έως ότου η γυναίκα ανακτήσει πλήρως την κινητικότητα της.
- Στις γυναίκες που δεν έχουν ατομικό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής αλλά έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό θρόμβωσης σε νεαρή ηλικία, μπορεί να προταθεί ο προληπτικός έλεγχος μετά από προσεκτική συμβουλευτική ως προς τους περιορισμούς του (μόνο ένα μέρος των θρομβοφιλικών ανωμαλιών αναγνωρίζονται με τον προληπτικό έλεγχο). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται σε περίπτωση εντοπισμού θρομβοφιλικής βλάβης που δεν συνδέεται με θρόμβωση κάποιου εκ των μελών της οικογενείας ή εάν η εν λόγω βλάβη είναι «σοβαρή» (π.χ. ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης C ή συνδυασμός ανεπαρκειών).
- Για τις γυναίκες που λαμβάνουν ήδη χρόνια αντιπηκτική θεραπεία απαιτείται προσεκτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της ΘΟΥ.
- Εάν η φλεβική θρομβοεμβολή εμφανιστεί μετά την έναρξη της Intrarosa, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό τους αμέσως μόλις αντιληφθούν κάποιο δυνητικό θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα στο πόδι, αιφνίδιος πόνος στον θώρακα, δύσπνοια).

Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών αναφέρθηκε ένα περιστατικό πνευμονικής εμβολής στην ομάδα που λάμβανε τη δόση των 6,5 mg και ένα περιστατικό στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Στεφανιαία νόσος/ Υπέρταση

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με μη ελεγχόμενη υπέρταση (αρτηριακή πίεση άνω των 140/90 mmHg) και καρδιαγγειακή νόσο. Στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν μη συχνά περιστατικά υπέρτασης, παρατηρήθηκαν δε παρόμοια ποσοστά συχνότητας εμφάνισης στις δύο ομάδες (6,5 mg πραστερόνης και εικονικό φάρμακο). Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό στεφανιαίας νόσου κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.

Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η συστηματική μονοθεραπεία με οιστρογόνα συνδέεται με αύξηση έως 1,5 φορές του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ο σχετικός κίνδυνος δεν μεταβάλλεται με την ηλικία ή τον χρόνο που παρήλθε από την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, καθώς ο αρχικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα αυξηθεί με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.8). Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ενεργό αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο ή ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου. Δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών.

Άλλες καταστάσεις που έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

- Τα οιστρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και, συνεπώς, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.
- Οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης οιστρογόνων ή ΘΟΥ, καθώς υπάρχουν σπάνιες αναφορές για άτομα με τη συγκεκριμένη πάθηση όπου η θεραπεία με οιστρογόνα προκάλεσε τεράστια αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα η οποία οδήγησε σε παγκρεατίτιδα.
- Τα οιστρογόνα αυξάνουν τη θυροξινodesμευτική σφαιρίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση των ολικών κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών (όπως μετράται βάσει του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη ιωδίου), των επιπέδων T4 (με ανοσολογικό προσδιορισμό στήλης ή με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία) ή των επιπέδων T3 (με ανοσοδιαγνωστική μέθοδο με ακτινοβολία). Η πρόσληψη της T3 από τη ρητίνη είναι μειωμένη, ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων TBG. Οι συγκεντρώσεις ελεύθερης T4 και ελεύθερης T3 δεν μεταβάλλονται. Τα επίπεδα άλλων δεσμευτικών πρωτεϊνών ενδέχεται να είναι αυξημένα στον ορό, π.χ. η σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοειδή, η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών και των στεροειδών του φύλου, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων ή των βιολογικά δραστικών ορμονών δεν μεταβάλλονται. Ενδέχεται να αυξηθούν και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος (υπόστρωμα αγγειοτενσίνης/ρενίνης, α-1-αντιθρυψίνη, σερουλοπλασμίνη).
- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο πιθανής άνοιας σε γυναίκες που αρχίζουν τη χρήση συνεχούς ΘΟΥ, συνδυασμένης ή μόνο με οιστρογόνο, μετά την ηλικία των 65 ετών.

Καμία από τις προαναφερόμενες καταστάσεις δεν έχει παρατηρηθεί με το Intrarosa στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών.

Οι γυναίκες που πάσχουν από κολπική λοίμωξη πρέπει να λάβουν κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Intrarosa.

Λόγω τήξης της βάσης σκληρού λίπους, σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση των κολπικών εκκρίσεων λόγω της θεραπείας, ενδέχεται να εμφανιστεί κολπικό έκκριμα. Ωστόσο, δεν απαιτείται διακοπή της λήψης του Intrarosa (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Intrarosa με προφυλακτικό, διάφραγμα ή τραχηλικό κύπελλο από λάτεξ, διότι το καουτσούκ ενδέχεται να καταστραφεί από το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες που λαμβάνουν ήδη ορμονοθεραπεία: θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (μονοθεραπεία οιστρογόνων ή συνδυασμένη θεραπεία με προγεσταγόνα) ή θεραπεία ανδρογόνων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση με συστημακή ΘΟΥ (μονοθεραπεία οιστρογόνων ή συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή θεραπεία ανδρογόνων) ή κολπικά οιστρογόνα δεν έχει διερευνηθεί και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Intrarosa δεν ενδείκνυται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων.

Εάν κατά τη θεραπεία με Intrarosa προκύψει εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Intrarosa στις έγκυες γυναίκες.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ζώα σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Το Intrarosa δεν ενδείκνυται κατά τον θηλασμό.

Γονιμότητα

Το Intrarosa δεν ενδείκνυται για γόνιμες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Intrarosa δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν το κολπικό έκκριμα. Αυτό οφείλεται στην τήξη του σκληρού λίπους που χρησιμοποιείται ως φορέας, σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση των κολπικών εκκρίσεων λόγω της θεραπείας. Δεν απαιτείται η διακοπή του Intrarosa σε περίπτωση κολπικού εκκρίματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με πραστερόνη 6,5 mg κολπικά υπόθετα στο πλαίσιο κλινικών μελετών απαριθμούνται παρακάτω σε Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε με πεσσούς πραστερόνης 6,5 mg σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Έκκριμα στο σημείο εφαρμογής	-
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη φυσιολογικό κολποτραχηλικό επίχρισμα (κυρίως ASCUS ή LGSIL)	Πολύποδες τραχήλου/μήτρας Μάζα μαστού (καλοήθης)
Παρακλινικές εξετάσεις	Διακυμάνσεις σωματικού βάρους	-

Κίνδυνος καρκίνου του μαστού

- Σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου για χρονικό διάστημα άνω των 5 ετών παρατηρήθηκε έως και διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
- Ο κίνδυνος για τις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία μόνο με οιστρογόνο είναι σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με τον κίνδυνο που διατρέχουν όσες έλαβαν θεραπεία συνδυασμού οιστρογόνου-προγεσταγόνου.
- Το επίπεδο κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης δοκιμής με εικονικό φάρμακο (μελέτη (Women Health Initiative, WHI) και της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης (MWS).

Μελέτη Million Women Study – Εκτιμώμενος πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5ετή χρήση

Ηλικία (έτη)	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες χωρίς προηγούμενη χρήση ΘΟΥ εντός περιόδου 5 ετών*1	Αναλογία κινδύνου και 95% ΔΕ#	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες ΘΟΥ σε διάστημα 5 ετών (95%ΔΕ)
ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Συνολικό ποσοστό κινδύνου. Το ποσοστό κινδύνου δεν είναι σταθερό αλλά αυξάνεται αναλογικά με τη διάρκεια της χρήσης

Σημείωση: Επειδή το ιστορικό της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού διαφέρει στις χώρες της ΕΕ, ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών καρκίνου του μαστού αλλάζει αναλογικά.

Μελέτες US WHI – Πρόσθετος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μετά από 5ετή χρήση

Ηλικία (έτη)	Περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95%ΔΕ	Επιπλέον περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες ΘΟΥ σε διάστημα 5 ετών (95%ΔΕ)
Μονοθεραπεία με συζευγμένο οιστρογόνο αλόγου (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Καρκίνος των ωοθηκών

Η χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο ή με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχει συσχετιστεί με

1 * Υπολογιζόμενο με βάση την αρχική συχνότητα εμφάνισης σε αναπτυγμένες χώρες

2 *Μελέτη WHI σε γυναίκες χωρίς μήτρα, όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού

ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου των ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Μια μετα-ανάλυση από 52 επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκε ποτέ θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (αναλογία κινδύνου (ΑΚ) 1,43, 95% ΔΕ 1,31-1,56). Η χρήση ΘΟΥ για 5 έτη σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών αντιστοιχεί σε περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό ανά 2.000 ασθενείς. Για τις γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής, π.χ. εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, αυξημένο κατά 1,3-3 φορές. Η εμφάνιση ενός τέτοιου συμβάματος είναι περισσότερο πιθανή εντός του πρώτου χρόνου ΘΟΥ (βλ. παράγραφο 4.4). Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών WHI:

Μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από 5ετή χρήση

Ηλικία (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης (%) ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95%ΔΕ	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες ΘΟΥ
Πόσιμη θεραπεία μόνο με οιστρογόνο*3			
50-59	7	1,2 (0,6, - 2,4)	1 (-3 - 10)

Κίνδυνος στεφανιαίας νόσου

- Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου είναι ελαφρώς αυξημένος σε γυναίκες άνω των 60 ετών οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

- Η χρήση θεραπείας μόνο με οιστρογόνο και θεραπείας με οιστρογόνο-προγεσταγόνο συσχετίζεται με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξημένο έως και κατά 1,5 φορές. Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ΘΟΥ.
- Ο εν λόγω σχετικός κίνδυνος δεν εξαρτάται από την ηλικία ή τη διάρκεια χρήσης, αλλά καθώς ο αρχικός κίνδυνος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία, ο συνολικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνεται με την ηλικία (βλ. Παράγραφο 4.4).

Συνδυασμένες μελέτες WHI – Πρόσθετος κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου*4 σε διάστημα 5ετούς χρήσης

Ηλικία (έτη)	Συχνότητα εμφάνισης (%) ανά 1.000 γυναίκες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 5 ετών	Ποσοστό κινδύνου και 95%ΔΕ	Πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 χρήστριες ΘΟΥ σε διάστημα 5 ετών
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

3 *Μελέτη σε γυναίκες χωρίς μήτρα

4 *δεν έγινε διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου έχουν αναφερθεί και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- *Νόσος της χοληδόχου κύστης.*
- *Δερματικές και υποδόριες διαταραχές: χλόασμα, πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, αγγειακή πορφύρα.*
- *Πιθανή άνοια μετά την ηλικία των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).*

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται κοιλική πλύση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλες ορμόνες φύλου και διαμορφωτής του γεννητικού συστήματος, κωδικός ATC: G03XX01.

Μηχανισμός δράσης

Το Intrarosa περιέχει το ενεργό συστατικό πραστερόνη, ήτοι δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), η οποία είναι βιοχημικά και βιολογικά πανομοιότυπη με την ενδογενή ανθρώπινη DHEA, μια πρόδρομη ένωση στεροειδούς ορμόνης, η οποία από μόνη της είναι ανενεργή και, στη συνέχεια, μετασχηματίζεται σε οιστρογόνα και ανδρογόνα. Το Intrarosa είναι, ως εκ τούτου, διαφορετικό από τα παρασκευάσματα οιστρογόνων διότι εκλύει επίσης μεταβολίτες ανδρογόνων.

Στον κοιλικό βλεννογόνο παρατηρείται μέσω των οιστρογόνων αύξηση του αριθμού των επιφανειακών και ενδιάμεσων κυττάρων και μείωση του αριθμού των παραβασικών κυττάρων. Επίσης, το κοιλικό pH μειώνεται προς το φυσιολογικό εύρος τιμών, διευκολύνοντας έτσι την ανάπτυξη της φυσιολογικής βακτηριακής χλωρίδας.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Φυσιολογικές αποκρίσεις (αντικειμενικές μετρήσεις)

Δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα συγκεντρώθηκαν από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες αναφοράς, σταδίου III (ERC-231/Δοκιμή 1 και ERC-238/Δοκιμή 2) που διενεργήθηκαν στις ΗΠΑ και στον Καναδά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας μεταξύ 40 και 80 ετών (μέση ηλικία= 58,6 έτη στη Δοκιμή 1 και 59,5 έτη στη Δοκιμή 2) που παρουσίαζαν αιδοιοκολπική ατροφία. Αρχικά, οι γυναίκες παρουσίαζαν ≤ 5,0% επιφανειακά κύτταρα στο κοιλικό επίχρισμα, κοιλικό pH > 5,0, είχαν δε αναφέρει τη δυσπαρευνία (μέτρια έως σοβαρή) ως το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα της αιδοιοκολπικής ατροφίας. Μετά από 12 εβδομάδες καθημερινής θεραπείας με 6,5 mg πραστερόνη κοιλικό υπόθετο (n=81 στη Δοκιμή 1 και n=325 στη Δοκιμή 2), η αλλαγή από τις αρχικές τιμές, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n=77 στη Δοκιμή 1 και n=157 στη Δοκιμή 2), κατέδειξε και στις δύο μελέτες σημαντική βελτίωση των 3 συ-πρωτευόντων τελικών σημείων έναντι του εικονικού φαρμάκου, συγκεκριμένα, αύξηση του ποσοστού των επιφανειακών κυττάρων (p<0,0001), μείωση του ποσοστού των παραβασικών κυττάρων (p<0,0001), και μείωση του κοιλικού pH (p<0,0001).

Συμπτώματα (υποκειμενικές μετρήσεις)

Το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα, η δυσπαρευνία (συμπρωτεύον τελικό σημείο) αξιολογήθηκε κατά την έναρξη και μετά από 12 εβδομάδες ως προς τη σοβαρότητά της βάσει της παρακάτω βαθμολογίας: Απουσία συμπτώματος=0, Ήπια=1, Μέτρια=2, Σοβαρή=3). Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η μέση αλλαγή στη βαθμολογία σοβαρότητας της δυσπαρευνίας μετά από 12 εβδομάδες με σχετικό στατιστικό έλεγχο της διαφοράς ως προς το εικονικό φάρμακο για τη Δοκιμή 1 (ERC-231) και τη Δοκιμή 2 (ERC-238).

Πίνακας 2: Ανάλυση πρωτευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας - Αλλαγή στο πιο ενοχλητικό σύμπτωμα (δυσπαρευνία) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 12 (προς θεραπεία πληθυσμός, τελευταία μεταφερόμενη παρατήρηση)

Μελέτη	Δυσπαρευνία		
	Intrarosa 6,5 mg	Εικονικό φάρμακο	Τιμή p
Δοκιμή 1	-1,27	-0,87	0,0132
Δοκιμή 2	-1,42	-1,06	0,0002

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται το ποσοστό των υποκειμένων που ανέφεραν κάποια αλλαγή την Εβδομάδα 12 στο σύμπτωμα της δυσπαρευνίας έναντι της αρχικής αξιολόγησης. Ως «βελτίωση» ορίστηκε η μείωση της βαθμολογίας σοβαρότητας κατά 1 ή περισσότερες μονάδες. Ως «ανακούφιση» ορίστηκε η απουσία συμπτωμάτων ή μόνον ήπια συμπτώματα την Εβδομάδα 12. Η «σημαντική βελτίωση» αφορούσε μόνο ασθενείς οι οποίες είχαν αρχικά μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα και η βαθμολογία τους μεταβλήθηκε από σοβαρά συμπτώματα σε ήπια συμπτώματα ή από σοβαρά ή μέτρια συμπτώματα σε απουσία συμπτωμάτων.

Πίνακας 3: Ποσοστό των ασθενών με βελτίωση, ανακούφιση ή σημαντική βελτίωση της δυσπαρευνίας μετά από αγωγή με Intrarosa για 12 εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου (προς θεραπεία πληθυσμός, τελευταία μεταφερόμενη παρατήρηση)

	Βελτίωση		Ανακούφιση		Σημαντική βελτίωση	
	Intrarosa	Εικονικό φάρμακο	Intrarosa	Εικονικό φάρμακο	Intrarosa	Εικονικό φάρμακο
Δοκιμή 1 (Intrarosa: n= 81) (Εικονικό φάρμακο: n= 77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Δοκιμή 2 (Intrarosa: n= 325) (Εικονικό φάρμακο: n= 157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Κλινική ασφάλεια

Εκτός από τις βασικές δύο κλινικές μελέτες σταδίου ΙΙΙ διάρκειας 12 εβδομάδων, τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του Intrarosa συγκεντρώθηκαν επίσης από μια μη συγκριτική μελέτη ανοιχτής ετικέτας για την ασφάλεια, διάρκειας ενός έτους.

Περιστατικά καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών αναφέρθηκαν σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με 6,5 mg πραστερόνης για 52 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά μη φυσιολογικού κολποτραχηλικού επιχρίσματος, είτε ASCUS ή LSIL, αναφέρθηκαν ως συχνά συμβλήματα σε γυναίκες που έλαβαν το Intrarosa για 52 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασφάλεια του ενδομητρίου

Στις 389 αξιολογήσιμες βιοψίες ενδομητρίου τέλους μελέτης, οι οποίες διενεργήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με Intrarosa, δεν αναφέρθηκαν ιστολογικές ανωμαλίες στις βιοψίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Intrarosa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

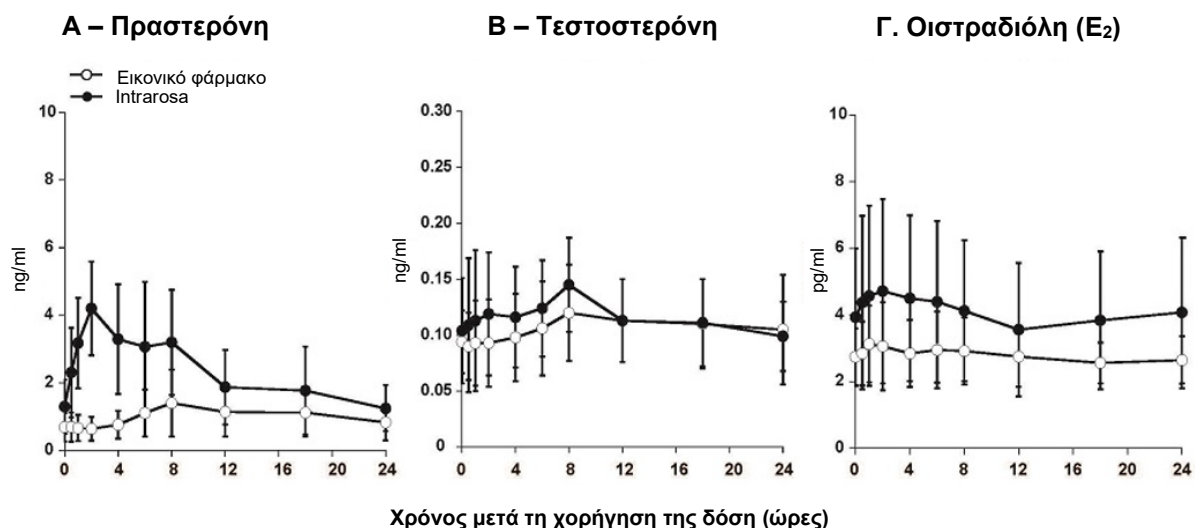
Η κολπικά χορηγούμενη πραστερόνη είναι μια ανενεργή πρόδρομη ένωση η οποία εισχωρεί στα κολπικά κύτταρα και μετασχηματίζεται ενδοκυτταρικά σε ειδικές ανά κύτταρο μικροποσότητες οιστρογόνων και ανδρογόνων, ανάλογα με το επίπεδο ενζύμων που εκφράζονται σε κάθε κυτταρικό τύπο. Η επωφελής δράση στα συμπτώματα και στις ενδείξεις της αιδοιοκολπικής ατροφίας διασφαλίζεται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων οιστρογόνων και ανδρογόνων του κόλπου.

Στο πλαίσιο μελέτης που διενεργήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση του κολπικού υποθέτου Intrarosa μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα η μέση C_{max} πραστερόνης και η περιοχή κάτω από την καμπύλη μεταξύ 0 και 24 ωρών (AUC_{0-24}) την Ημέρα 7 να αυξηθούν σε 4,4 ng/ml και 56,2 ng h/ml, αντίστοιχα, τιμές σημαντικά υψηλότερες έναντι της ομάδας που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4, Σχήμα 1). Οι τιμές C_{max} και AUC_{0-24} των μεταβολιτών τεστοστερόνης και οιστραδιόλης ήταν ελαφρώς υψηλότερες στις γυναίκες που έλαβαν το κολπικό υπόθετο Intrarosa έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο, όμως όλες οι τιμές παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (< 10 pg οιστραδιόλη/ml, $< 0,26$ ng τεστοστερόνη/ml), όπως μετρήθηκαν μέσω εγκεκριμένων δοκιμασιών βάσει φασματομετρίας μάζας, τόσο για τα δείγματα της μελέτης όσο και τις τιμές αναφοράς.

Πίνακας 4: C_{max} και AUC_{0-24} πραστερόνης, τεστοστερόνης και οιστραδιόλης την Ημέρα 7 κατόπιν ημερήσιας χορήγησης εικονικού φαρμάκου ή Intrarosa (μέσος όρος $\pm$ T.A.)

		Εικονικό φάρμακο (N=9)	Intrarosa (N=10)
Πραστερόνη	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 ($\pm 28,27$)
Τεστοστερόνη	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 ($\pm 0,94$)
Οιστραδιόλη	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



Σχήμα 1: Συγκέντρωση στον ορό για πραστερόνη (Α), τεστοστερόνη (Β) και οιστραδιόλη (C) όπως μετρήθηκε σε διάρκεια 24h την Ημέρα 7 κατόπιν ημερήσιας χορήγησης εικονικού φαρμάκου ή Intrarosa (μέσος όρος $\pm$ T.A.)

Κατανομή

Η κατανομή της ενδοκολπικής (εξωγενούς) πραστερόνης είναι κυρίως τοπική, όμως έχει παρατηρηθεί κάποια αύξηση στη συστηματική έκθεση, ιδίως για τους μεταβολίτες, χωρίς υπέρβαση ωστόσο των φυσιολογικών τιμών.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της εξωγενούς πραστερόνης είναι παρόμοιος με αυτόν της ενδογενούς πραστερόνης. Ο συστηματικός μεταβολισμός δεν έχει μελετηθεί στην παρούσα αίτηση.

Αποβολή

Η συστηματική αποβολή δεν έχει μελετηθεί ειδικά για την παρούσα αίτηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η πραστερόνη δεν είχε ούτε μεταλλαξιογόνο ούτε γονιδιοτοξική δράση στην τυπική σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Στερεά λίπη (*adepts solidus*)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C

Μην καταψύχετε

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης αποτελούμενη από εξωτερική στιβάδα από PVC και εσωτερική στιβάδα από LDPE.

Εφαρμοστής από LDPE και 1% χρωστική (διοξείδιο τιτανίου).

28 κολπικά υπόθετα είναι συσκευασμένα σε κουτί με 6 εφαρμοστές.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Βρυξέλλες
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1255/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιανουαρίου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Σεπτεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ων) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Intrarosa 6,5 mg κολπικό υπόθετο
πραστερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε κολπικό υπόθετο περιέχει 6,5 mg πραστερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Στερεά λίπη (adeps solidus)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κολπικό υπόθετο

28 κολπικά υπόθετα και 6 εφαρμοστές

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Κολπική χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Βρυξέλλες
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1255/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Intrarosa

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Intrarosa 6,5 mg κολπικό υπόθετο
prasterone

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Endoceutics

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Intrarosa 6,5 mg κολπικό υπόθετο
πραστερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε κολπικό υπόθετο περιέχει 6,5 mg πραστερόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Στερεά λίπη (adepts solidus)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κολπικό υπόθετο

28 κολπικά υπόθετα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Κολπική χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Βρυξέλλες
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1255/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Intrarosa 6,5 mg κολπικό υπόθετο πραστερόνη (prasterone)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Intrarosa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Intrarosa
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Intrarosa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Intrarosa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Intrarosa και ποια είναι η χρήση του

Το Intrarosa περιέχει τη δραστική ουσία πραστερόνη.

Ποια είναι η χρήση του Intrarosa

Το Intrarosa χρησιμοποιείται στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα αιδοιοκολπικής ατροφίας. Χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης στον κόλπο, όπως η ξηρότητα ή ο ερεθισμός. Προκαλείται από την πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων στον οργανισμό σας. Αυτό συμβαίνει φυσιολογικά μετά την εμμηνόπαυση.

Πώς λειτουργεί το Intrarosa

Η πραστερόνη βελτιώνει τα συμπτώματα και τις ενδείξεις της αιδοιοκολπικής ατροφίας υποκαθιστώντας τα οιστρογόνα τα οποία πριν από την εμμηνόπαυση παράγονται φυσιολογικά από τις γυναικείες ωοθήκες. Εισάγεται στον κόλπο σας, ώστε οι ορμόνες να απελευθερώνονται στο σημείο στόχο. Κατ' αυτόν τον τρόπο ενδέχεται να ανακουφιστείτε από την κολπική δυσφορία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Intrarosa

Η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) ενέχει κινδύνους, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν αποφασίζετε εάν θα ξεκινήσετε ή θα συνεχίσετε τη θεραπεία.

Η εμπειρία από τη θεραπεία γυναικών με πρόωρη εμμηνόπαυση (λόγω ανεπάρκειας ή χειρουργικής επέμβασης των ωοθηκών) είναι περιορισμένη. Εάν έχετε πρόωρη εμμηνόπαυση, οι κίνδυνοι από τη λήψη ΘΟΥ ενδέχεται να διαφέρουν. Μιλήστε με τον γιατρό σας.

Πριν από την έναρξη (ή επανέναρξη) της ΘΟΥ, ο γιατρός σας θα λάβει το προσωπικό και οικογενειακό σας ιατρικό ιστορικό. Ο γιατρός σας μπορεί να κρίνει ότι πρέπει να υποβληθείτε σε σωματική εξέταση, στην οποία μπορεί να περιλαμβάνεται εξέταση των μαστών σας ή/και, εάν είναι απαραίτητο, ενδοσκοπική εξέταση.

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Intrarosa, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας για τακτικούς επανελέγχους (τουλάχιστον ανά 6 μήνες). Κατά τους επανελέγχους αυτούς, συζητήστε με τον γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους από τη συνέχιση της λήψης του Intrarosa.

Ο έλεγχος των μαστών σας πρέπει να γίνεται τακτικά, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.

Μην πάρετε το Intrarosa

εάν ισχύει κάποιο από τα ακόλουθα: εάν δεν είστε βέβαιη για οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Intrarosa

- εάν πάσχετε, έχετε ιστορικό **καρκίνου του μαστού**, ή σε περίπτωση υποψίας τέτοιου καρκίνου
- εάν πάσχετε από **καρκίνο ευαίσθητο στα οιστρογόνα**, όπως καρκίνος του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (ενδομήτριο), ή σε περίπτωση υποψίας τέτοιου καρκίνου
- εάν εμφανίζετε **ανεξήγητες κοιλικές αιμορραγίες**
- εάν παρουσιάζετε **εκτεταμένη διόγκωση του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας** (υπερπλασία του ενδομητρίου), η οποία δεν αντιμετωπίζεται με κάποια θεραπεία
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (θρόμβωση), όπως στα πόδια (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή τους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή)
- εάν έχετε διαταραχή της πήξης του αίματος (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης)
- εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα κάποια νόσο που οφείλεται σε θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, π.χ. καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό **ηπατοπάθειας** και τα αποτελέσματα από τις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν είναι φυσιολογικά
- εάν εμφανίζετε ένα σπάνιο κληρονομικό αιματολογικό πρόβλημα που ονομάζεται πορφυρία
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην **πραστερόνη** ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του αυτό το φάρμακο (παρατίθενται στην παράγραφο 6 'Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες').

Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω παθήσεις εμφανιστεί για πρώτη φορά ενώ παίρνετε το Intrarosa, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πότε πρέπει να λαμβάνετε ειδικές προφυλάξεις με το Intrarosa

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εμφανίσει ποτέ κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα, καθώς αυτά ενδέχεται να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Intrarosa. Εάν ισχύει αυτό, θα πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας πιο συχνά για επανελέγχο:

- ινομώματα μέσα στη μήτρα σας
- ανάπτυξη του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας έξω από τη μήτρα (ενδομητρίωση) ή ιστορικό υπερβολικής ανάπτυξης του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου)
- αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αίματος (βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)»)
- αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ευαίσθητου στα οιστρογόνα (όπως εάν έχετε μητέρα, αδερφή ή γιαγιά που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ηπατική διαταραχή, όπως καλοήθης ηπατικός όγκος
- διαβήτης
- χολόλιθοι

- ημικρανία ή (σοβαρές) κεφαλαλγίες
- νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζει πολλά όργανα του οργανισμού (συστημικός ερυθηματώδης λύκος, ΣΕΛ)
- επιληψία
- άσθμα
- νόσος που επηρεάζει το τύμπανο και την ακοή (ωτοσκλήρυνση)
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (τριγλυκερίδια)
- κατακράτηση υγρών λόγω καρδιακών ή νεφρικών προβλημάτων.

Σταματήστε να παίρνετε το Intrarosa και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό

εάν κατά τη χρήση ΘΟΥ παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συνθήκες:

- οποιαδήποτε από τις παθήσεις που αναφέρονται στην ενότητα «Μην χρησιμοποιείτε το Intrarosa»
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών (ίκτερος) διότι μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικής νόσου
- εάν μείνετε έγκυος
- μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, κόπωση, ζάλη)
- κεφαλαλγίες τύπου ημικρανίας, παρατηρούμενες για πρώτη φορά
- εάν παρατηρήσετε σημάδια θρόμβου αίματος, όπως:
 - επώδυνο οίδημα και ερυθρότητα των κάτω άκρων
 - αιφνίδιος πόνος στον θώρακα
 - δυσκολία στην αναπνοή.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)».

Σημείωση: Το Intrarosa δεν είναι αντισυλληπτικό σκεύασμα. Εάν έχουν μεσολαβήσει λιγότεροι από 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση σας ή εάν είστε κάτω των 50 ετών, ενδέχεται να πρέπει να χρησιμοποιείτε επιπρόσθετη αντισύλληψη για να αποφύγετε τυχόν εγκυμοσύνη. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με καρκίνο ή ιστορικό καρκίνου.

Υπερβολική πάχυνση του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (υπερπλασία του ενδομητρίου) και καρκίνος του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (καρκίνος του ενδομητρίου)

Η λήψη ΘΟΥ με δισκία μόνο οιστρογόνου για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας (του ενδομητρίου). Το Intrarosa δεν διεγείρει το ενδομήτριο. Αυτό αποδεικνύεται από την ατροφία του εσωτερικού τοιχώματος της μήτρας σε όλες τις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Intrarosa για περίοδο ενός έτους κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών.

Δεν είναι βέβαιο κατά πόσο υφίσταται κίνδυνος από τη μακροχρόνια λήψη του Intrarosa (διάρκειας άνω του ενός έτους). Ωστόσο, έχει καταδειχθεί ότι το Intrarosa απορροφάται σε πολύ μικρό βαθμό στην κυκλοφορία του αίματος και, άρα, δεν είναι απαραίτητη η προσθήκη προγεσταγόνου.

Σε περίπτωση αιμορραγίας ή εμφάνισης κηλίδων αίματος, δεν πρέπει να ανησυχήσετε, αλλά να επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Μπορεί να είναι ένδειξη ότι το ενδομήτριά σας έχει γίνει πιο παχύ.

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι αφορούν τα φάρμακα ΘΟΥ που εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, το Intrarosa προορίζεται για τοπική ενδοκοιλιακή θεραπεία και η απορρόφησή του στην κυκλοφορία του αίματος είναι πολύ χαμηλή. Είναι μάλλον απίθανο να επιδεινωθούν ή να υποτροπιάσουν οι παρακάτω ασθένειες κατά τη θεραπεία με το Intrarosa, όμως εάν ανησυχείτε επισκεφθείτε τον γιατρό σας.

Καρκίνος του μαστού

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη ΘΟΥ με συνδυασμό οιστρογόνου-προγεστανόνου, ενδεχομένως και θεραπείας μόνο με οιστρογόνο, αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο πρόσθετος κίνδυνος εξαρτάται από το χρονικό διάστημα λήψης της ΘΟΥ. Ο κίνδυνος αυτός

καθίσταται σαφής μέσα σε λίγα χρόνια. Ωστόσο, λίγα χρόνια (5 κατά το μέγιστο) μετά τη διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος επανέρχεται στα κανονικά επίπεδα.

- **Να εξετάζετε τακτικά τους μαστούς σας. Επισκεφθείτε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή, όπως:**
 - λακκάκια στο δέρμα
 - αλλαγές στη θηλή
 - ορατές ή ψηλαφητές μάζες.

Επίσης, συνιστάται να συμμετέχετε σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου μέσω μαστογραφίας όποτε σας προσφέρονται.

Καρκίνος των ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι σπάνιος - πολύ πιο σπάνιος από τον καρκίνο του μαστού. Η χρήση ΘΟΥ μόνο με οιστρογόνο έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Για παράδειγμα, σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 54 ετών που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, περίπου 2 στις 2.000 γυναίκες θα διαγνωστούν με καρκίνο των ωοθηκών σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για 5 έτη, θα εκδηλωθούν περίπου 3 περιστατικά ανά 2.000 ασθενείς (ήτοι περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό).

Περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών και καρκίνου του μαστού έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με 6,5 mg πραστερόνης για 52 εβδομάδες.

Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα

Το Intrarosa δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικών νόσων, μη ελεγχόμενης υπέρτασης ή καρδιακής νόσου.

Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)

Ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες είναι 1,3 έως 3 φορές υψηλότερος σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε σύγκριση με μη χρήστριες, ιδίως κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης της θεραπείας.

Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να είναι σοβαροί και, εάν κάποιος από αυτούς μετακινηθεί στους πνεύμονες, μπορεί να προκαλέσει πόνο στον θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή, λιποθυμία ή ακόμη και θάνατο.

Είναι πιθανότερο να εμφανίσετε θρόμβους αίματος στις φλέβες σας όσο μεγαλώνετε, καθώς επίσης και εάν κάτι από τα ακόλουθα ισχύει στην περίπτωση σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς:

- δεν μπορείτε να περπατήσετε για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω μείζονος εγχείρησης, τραυματισμού ή ασθένειας (βλ. επίσης παράγραφο 3, αν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση)
- είστε εξαιρετικά υπέρβαρη ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- έχετε κάποιο πρόβλημα στην πήξη του αίματος που χρήζει μακροχρόνιας θεραπείας με φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβων αίματος
- εάν κάποιος στενός συγγενής σας εμφάνισε θρόμβωση στα κάτω άκρα, στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο
- εάν πάσχετε από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)
- εάν έχετε καρκίνο.

Για τις ενδείξεις της θρόμβωσης, βλ. «Σταματήστε το Intrarosa και αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή».

Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών δεν παρατηρήθηκε εν τω βάθει θρόμβωση με τη λήψη ενδοκοιλιακής πραστερόνης, ενώ αναφέρθηκε ένα περιστατικό πνευμονικής εμβολής που αντιστοιχεί σε χαμηλότερο

ποσοστό συχνότητας για την ομάδα που έλαβε Intrarosa έναντι της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Σύγκριση

Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο 4 έως 7 στις 1.000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50 αναμένεται να εμφανίσουν θρόμβο αίματος σε φλέβα εντός περιόδου 5 ετών.

Καρδιακή νόσος (καρδιακή προσβολή) / Υπέρταση

Σε ό,τι αφορά τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία μόνο με οιστρογόνα δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής νόσου.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περίπου 1,5 φορές υψηλότερος στις χρήστριες ΘΟΥ σε σύγκριση με τις μη χρήστριες. Ο αριθμός των πρόσθετων περιστατικών αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω χρήσης ΘΟΥ αυξάνεται με την ηλικία.

Κανένα περιστατικό εγκεφαλικού επεισοδίου δεν παρατηρήθηκε με το Intrarosa στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών.

Σύγκριση

Για τις γυναίκες που δεν λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης υπολογίζεται ότι ο αριθμός των συμβαμάτων εγκεφαλικών επεισοδίων που αναμένεται να εκδηλωθούν σε περίοδο 5 ετών διαμορφώνεται κατά μέσο όρο σε 8 ανά 1.000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50. Για τις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης υπολογίζεται ότι ο αριθμός των συμβαμάτων σε περίοδο 5 ετών διαμορφώνεται κατά μέσο όρο σε 11 ανά 1.000 γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 50 (ήτοι 3 πρόσθετα περιστατικά).

Λοιπές παθήσεις

- Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν προλαμβάνει την απώλεια μνήμης. Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος απώλειας μνήμης είναι υψηλότερος στις γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετά την ηλικία των 65 ετών. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Λόγω της τήξης της «βάσης σκληρού λίπους» ενδέχεται να παρουσιάσετε κολπικό έκκριμα πέραν των αναμενόμενων αυξημένων κολπικών εκκρίσεων που οφείλονται στη θεραπεία. Εάν παρουσιαστεί κολπικό έκκριμα, δεν απαιτείται διακοπή του Intrarosa.
- Το Intrarosa ενδέχεται να αποδυναμώσει την προστατευτική δράση προφυλακτικών, διαφραγμάτων και τραχηλικών κυπέλλων από λάτεξ.
- Εάν έχετε κάποια κολπική λοίμωξη θα πρέπει να λάβετε αντιβιοτική αγωγή προτού ξεκινήσετε τη λήψη του Intrarosa.

Παιδιά και έφηβοι

Το Intrarosa χρησιμοποιείται αποκλειστικά σε ενήλικες γυναίκες.

Άλλα φάρμακα και Intrarosa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία όπως: ανδρογόνα, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (μόνο οιστρογόνα ή συνδυασμό οιστρογόνων-προγεσταγόνων).

Η χρήση του Intrarosa σε συνδυασμό με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (μόνο οιστρογόνο ή συνδυασμό οιστρογόνου-προγεσταγόνου ή θεραπεία με ανδρογόνο) ή κολπικά οιστρογόνα δεν συνιστάται.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση και θηλασμός

Το Intrarosa προορίζεται για χρήση αποκλειστικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε τη χρήση του Intrarosa και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Γονιμότητα

Το Intrarosa δεν προορίζεται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει τη γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Intrarosa δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Intrarosa

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα προσπαθήσει να σας συνταγογραφήσει τη χαμηλότερη δυνατή δόση για όσο το δυνατόν λιγότερο χρόνο προκειμένου να αντιμετωπιστεί το σύμπτωμά σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η δόση αυτή είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής.

Ποσότητα χρήσης

Χρησιμοποιείτε ένα κολπικό υπόθετο μία φορά ημερησίως, πριν από τον ύπνο.

Τρόπος χρήσης

Τοποθετήστε το κολπικό υπόθετο μέσα στον κόλπο με το δάχτυλό σας ή με τον εφαρμοστή που εσωκλείεται στη συσκευασία.

Πριν από τη χρήση του Intrarosa, διαβάστε προσεκτικά στο τέλος του φυλλαδίου τις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου.

Διάρκεια χρήσης

Μετά την αρχική χρήση, πρέπει να επισκέπτεστε τον γιατρό σας τουλάχιστον ανά 6 μήνες για να ελέγχετε εάν πρέπει να συνεχίσετε τη χρήση του Intrarosa.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Intrarosa από την κανονική

Συνιστάται κολπική πλύση.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Intrarosa

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε ένα κολπικό υπόθετο, χρησιμοποιήστε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σε λιγότερο από 8 ώρες, μην χρησιμοποιήσετε το κολπικό υπόθετο που ξεχάσατε.

Μην χρησιμοποιήσετε δύο κολπικά υπόθετα για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον χειρουργό ότι χρησιμοποιείτε Intrarosa. Ίσως χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Intrarosa περίπου 4 έως 6 εβδομάδες πριν από την εγχείρηση, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος (βλ. παράγραφο 2, «Θρόμβοι αίματος σε φλέβα (θρόμβωση)»). Ρωτήστε τον γιατρό σας για να μάθετε πότε μπορείτε να ξαναρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Intrarosa.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ασθένειες αναφέρονται πιο συχνά σε γυναίκες που χρησιμοποιούν φάρμακα ΘΟΥ τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος σε σύγκριση με γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Οι κίνδυνοι αυτοί ισχύουν σε μικρότερο βαθμό για τις θεραπείες οιστρογόνου που χορηγούνται κολπικά:

- καρκίνος του μαστού
- καρκίνος των ωοθηκών
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες των κάτω άκρων ή των πνευμόνων (φλεβική θρομβοεμβολή)
- εγκεφαλικό επεισόδιο
- πιθανή απώλεια μνήμης σε περίπτωση έναρξης της ΘΟΥ μετά την ηλικία των 65 ετών.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες διαβάστε την παράγραφο 2.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε πιο συχνά στις κλινικές μελέτες ήταν το κολπικό έκκριμα. Αυτό οφείλεται ενδεχομένως στην τήξη του σκληρού λίπους σε συνδυασμό με την αναμενόμενη αύξηση των κολπικών εκκρίσεων λόγω της θεραπείας. Το κολπικό έκκριμα δεν επιβάλλει τη διακοπή του Intrarosa.

Έχουν αναφερθεί επίσης οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα): μη φυσιολογικό κολποτραχηλικό επίχρισμα (κυρίως ASCUS ή LGSIL), διακυμάνσεις σωματικού βάρους (αύξηση ή μείωση)
- Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν 1 στα 100 άτομα): καλοήθεις πολύποδες του τραχήλου ή της μήτρας, καλοήθεις μάζες μαστού.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης που περιέχουν οιστρογόνα αλλά όχι με το Intrarosa στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών.

- νόσος της χοληδόχου κύστης
- διάφορες δερματικές διαταραχές:
 - αποχρωματισμός του δέρματος, ιδίως του προσώπου ή του λαιμού, γνωστός ως μάσκα της εγκυμοσύνης (χλόασμα)
 - επώδυνα κοκκινωπά δερματικά οζίδια (οζώδες ερύθημα)
 - εξάνθημα με ερυθρές κηλίδες ή έλκη με τη μορφή στόχου (πολύμορφο ερύθημα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Intrarosa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στις συσκευασίες κυψέλης μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Intrarosa

- Η δραστική ουσία είναι η πραστερόνη. Κάθε κολπικό υπόθετο περιέχει 6,5 mg πραστερόνης.
- Το άλλο μοναδικό συστατικό είναι το σκληρό λίπος (στερεά λίπη (adeps solidus)).

Εμφάνιση του Intrarosa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Intrarosa είναι λευκό προς μπεζ, ωοειδές κολπικό υπόθετο μήκους περίπου 28 mm και διαμέτρου 9 mm στο πλατύτερο άκρο.

Ο εφαρμοστής είναι κατασκευασμένος από LDPE και 1% χρωστική (διοξειδίο τιτανίου).

Διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης 28 κολπικών υποθέτων με 6 εφαρμοστές.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Βρυξέλλες
Βέλγιο

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας :

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

Theramex Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 28088080

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH

Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**España**

Theramex Ireland Limited

Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800 100 350

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**Italia**

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**Polska**

Theramex Poland sp. z o.o.

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

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**Portugal**

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

dmed.fv@tecnimede.pt**United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta**

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0) 3330096795

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige**

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruost

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

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

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες σχετικά με τη χρήση του Intrarosa

Πώς πρέπει να χρησιμοποιώ το Intrarosa

- Τοποθετήστε ένα κολπικό υπόθετο πραστερόνης στον κόλπο σας μία φορά ημερησίως πριν από τον ύπνο, χρησιμοποιώντας εφαρμοστή ή το δάχτυλό σας.

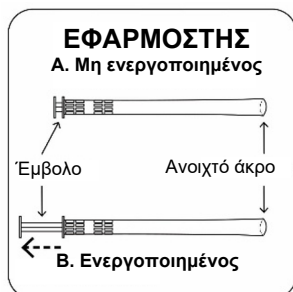
Προτού ξεκινήσετε

- Αδειάστε την ουροδόχο κύστη σας και πλύνετε τα χέρια σας προτού αγγίξετε το κολπικό υπόθετο και τον εφαρμοστή.
- Κόψτε ένα κολπικό υπόθετο μαζί με το περιτύλιγμά του από την ταινία των 7 τεμαχίων.

1. Τοποθέτηση με χρήση του εφαρμοστή

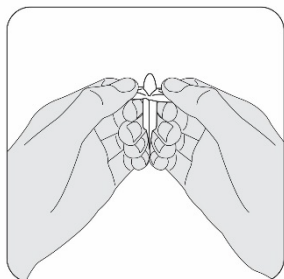
ΒΗΜΑ 1

- 1Α. Αφαιρέστε 1 εφαρμοστή από τη συσκευασία.
- 1Β. Για να ενεργοποιήσετε τον εφαρμοστή, τραβήξτε το έμβολο μέχρι τέρμα. Ο εφαρμοστής πρέπει να είναι ενεργοποιημένος πριν από τη χρήση. Τοποθετήστε τον εφαρμοστή πάνω σε καθαρή επιφάνεια.



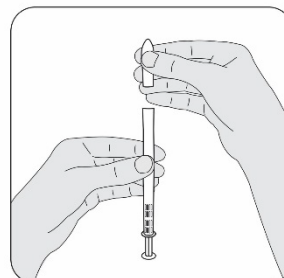
ΒΗΜΑ 2

- Διαχωρίστε αργά τα άκρα του πλαστικού περιτυλίγματος του κολπικού υποθέτου συνεχίζοντας να κρατάτε το υπόθετο ανάμεσα στα δάχτυλά σας.
- Αφαιρέστε προσεκτικά το κολπικό υπόθετο από το πλαστικό περιτύλιγμα.
- Εάν το κολπικό υπόθετο πέσει πάνω σε μη αποστειρωμένη επιφάνεια, αντικαταστήστε το με καινούριο.



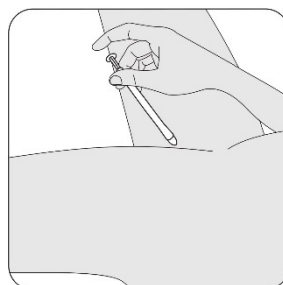
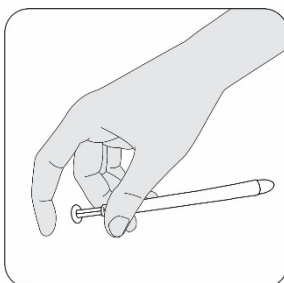
ΒΗΜΑ 3

- Τοποθετήστε το επίπεδο άκρο του κολπικού υποθέτου μέσα στο ανοιχτό άκρο του ενεργοποιημένου εφαρμοστή, όπως φαίνεται στο σχήμα. Τώρα είστε έτοιμη να τοποθετήσετε το κολπικό υπόθετο στον κόλπο σας.



ΒΗΜΑ 4

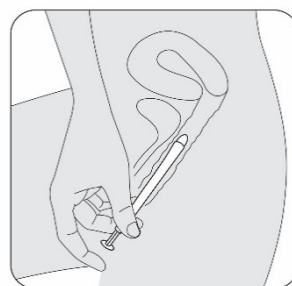
- Κρατήστε τον εφαρμοστή ανάμεσα στον αντίχειρα και τον μεσαίο.
- Κρατήστε ελεύθερο τον δείκτη σας για να πιέσει το έμβολο του εφαρμοστή μόλις ο εφαρμοστής τοποθετηθεί μέσα στον κόλπο σας.



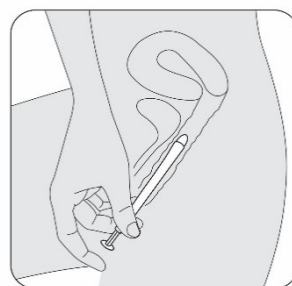
ΒΗΜΑ 5

- Για την εισαγωγή του κολπικού υποθέτου στον κόλπο επιλέξτε την πιο άνετη για εσάς στάση.

5α. Ύπτια θέση



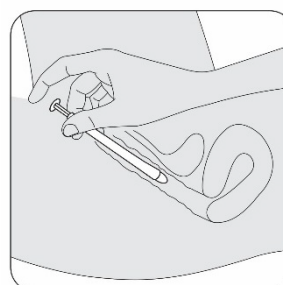
5β. Όρθια θέση



ΒΗΜΑ 6

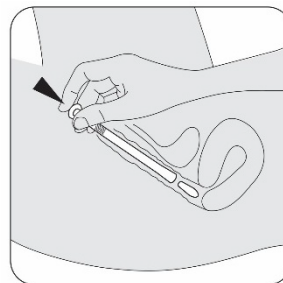
- Ωθήστε το άκρο του εφαρμοστή με το κολπικό υπόθετο απαλά μέσα στον κόλπο σας μέχρι το σημείο όπου εισχωρεί χωρίς αντίσταση.

Μην ασκείτε δύναμη.



ΒΗΜΑ 7

- Πιέστε το έμβολο του εφαρμοστή με τον δείκτη σας για να απελευθερώσετε το κολπικό υπόθετο.
- Αφαιρέστε τον εφαρμοστή. Πλύνετε ή απορρίψτε τον εφαρμοστή, εάν τον έχετε χρησιμοποιήσει για μια εβδομάδα (εσωκλείονται δύο πρόσθετοι εφαρμοστές).
- Για να πλύνετε το απλικατέρ:
 - Αποσυναρμολογήστε το;



- Ξεπλύνετε τα 2 μέρη του για 30 δευτερόλεπτα με τρεχούμενο νερό;
 - Σκουπίστε τα με χαρτοπετσέτα και συναρμολογήστε ξανά το απλικατέρ.
- Φυλάξτε το σε καθαρό μέρος.
-

2. Τοποθέτηση με χρήση των δαχτύλων

Ακολουθήστε τις οδηγίες που περιγράφονται στο Βήμα 2 και, στη συνέχεια, τοποθετήστε το κολπικό υπόθετο μέσα στον κόλπο με το δάχτυλό σας μέχρι το σημείο όπου εισχωρεί χωρίς αντίσταση. **Μην ασκείτε δύναμη.**

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης PRAC σχετικά με για την μη παρεμβατική επιβεβλημένη τελική έκθεση μελέτης PASS για το(τα) φάρμακο(α) που αναφέρεται παραπάνω, τα επιστημονικά συμπεράσματα της CHMP είναι τα εξής:

Το Intrarosa (prasterone) αφαιρείται από τον πρόσθετο κατάλογο παρακολούθησης καθώς πληρούται η προϋπόθεση της άδειας κυκλοφορίας. Αυτό σχετίζεται με τη μη παρεμβατική PASS - Μελέτη Χρήσης Φαρμάκων (DUS) για την περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών, των προτύπων χρήσης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών της ΕΕ που ξεκινούν θεραπεία με Intrarosa και για την αξιολόγηση του εάν οι συνταγογράφοι της ΕΕ συμμορφώνονται με τις αντενδείξεις που αναφέρονται στην ΠΧΠ της ΕΕ.

Ως εκ τούτου, η δήλωση ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση και ότι αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο εντοπισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας, πριν από ένα ανεστραμμένο ισόπλευρο μαύρο τρίγωνο, αφαιρείται από την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ άδραξε την ευκαιρία να εισαγάγει μια αλλαγή στον κατάλογο των τοπικών αντιπροσώπων.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά συμπεράσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το(τα) φαρμακευτικό(α) προϊόν(α) που αναφέρονται παραπάνω, η CHMP είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων παραμένει αμετάβλητη, με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP είναι της γνώμης ότι οι όροι της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που αναφέρεται παραπάνω πρέπει να ποικίλλουν.