

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Intrarosa 6,5 mg vagitorium

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje vagitorium innehåller 6,5 mg prasteron (prasteron.).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vagitorium.

Vitt till benvitt, koniskt avsmalnande vagitorium, längd cirka 28 mm och diameter cirka 9 mm på det bredaste stället.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intrarosa är avsett för behandling av vulvovaginal atrofi hos postmenopausala kvinnor som har måttliga till svåra symtom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 6,5 mg prasteron (ett vagitorium) en gång dagligen, vid sänggåendet.

Intrarosa för behandling av postmenopausala symtom ska endast sättas in om symtomen har en negativ inverkan på livskvaliteten. Under alla omständigheter ska en noggrann risk-nyttabedömning göras minst var 6:e månad. Behandling med Intrarosa ska endast fortgå så länge nyttan överväger risken.

Om patienten har glömt en dos ska den tas så snart patienten kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom mindre än 8 timmar ska patienten dock hoppa över det glömda vagitoriet. Två vagitorier ska inte tas för att kompensera för en glömd dos.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering anses nödvändig för äldre kvinnor.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Eftersom Intrarosa utövar sin effekt lokalt i vagina behövs ingen dosjustering för postmenopausala kvinnor som har nedsatt njur- eller leverfunktion, eller annan systemisk anomali eller sjukdom.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Intrarosa för flickor i någon åldersgrupp för indikationen vulvovaginal atrofi på grund av menopaus.

Administreringsätt

Vaginal användning.

Intrarosa kan föras in i vagina med ett finger eller med en applikator som medföljer i förpackningen.

Vagitoriet ska försiktigt föras så långt in i vagina som möjligt utan onödig kraft.

Införande med applikator ska ske på följande sätt:

1. Applikatorn ska aktiveras (kolven dras tillbaka) före användningen.
2. Vagitoriets platta ände placeras i den öppna änden av den aktiverade applikatorn.
3. Applikatorn förs försiktigt så långt in i vagina som möjligt utan onödig kraft.
4. Vagitoriet frisätts genom att kolven på applikatorn trycks in.
5. Applikatorn ska sedan dras ut och plockas isär, varpå de två applikatordelarna ska sköljas under rinnande vatten i 30 sekunder, torkas med pappershandduk och åter monteras ihop. Applikatorn ska förvaras på ren plats tills det är dags för nästa användning.
6. Efter en veckas användning ska applikatorn kasseras (två extra applikatorer medföljer).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Odiagnostiserad genital blödning.
- Känd, tidigare eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer).
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Akut leversjukdom, eller leversjukdom i anamnesen så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till det normala.
- Tidigare eller nuvarande venös tromboemboli (djup ventrombos eller lungemboli).
- Kända trombofilistörningar (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin, se avsnitt 4.4).
- Pågående eller nyligen inträffad arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt).
- Porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska Intrarosa endast sättas in om symtomen har en negativ inverkan på livskvaliteten. Under alla omständigheter ska en noggrann risk-nyttabedömning göras minst var 6:e månad. Behandling med Intrarosa ska endast fortgå så länge nyttan överväger risken och efter diskussion med läkaren.

Innan Intrarosa sätts in ska fullständig medicinsk anamnes tas upp för såväl patienten som hennes familj. Läkareundersökning (med gynekologisk undersökning och undersökning av bröstet) ska göras med utgångspunkt från anamnesen och de kontraindikationer och särskilda varningar som enligt läkarens bedömning är relevanta. Regelbundna kontroller rekommenderas under behandlingen med en frekvens och typ som anpassas efter varje patient. Kvinnorna ska informeras om vilka bröstförändringar som ska rapporteras till läkaren eller sjuksköterskan (se ”Bröstcancer” nedan). Undersökningar, med vaginalutstryk och blodtrycksmätning, ska utföras i enlighet med gällande screeningpraxis och modifieras efter den enskilda patientens kliniska behov.

Tillstånd som kräver övervakning

- Patienten ska övervakas noga om något av följande tillstånd förekommer, har förekommit tidigare och/eller har förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling. Man ska ha i åtanke att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Intrarosa, i synnerhet följande:
 - leiomyom (uterusfibroider) eller endometrios,

- riskfaktorer för tromboemboliska sjukdomar (se nedan),
- riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer,
- hypertoni,
- leversjukdomar (t.ex. leveradenom),
- diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation,
- kolelitiasis,
- migrän eller (svår) huvudvärk,
- systemisk lupus erythematosus,
- endometriehyperplasi i anamnesen (se nedan),
- epilepsi,
- astma,
- otoskleros.

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen ska avbrytas om en kontraindikation upptäcks, samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion.
- Signifikant blodtryckshöjning.
- Debut av migränliknande huvudvärk.
- Graviditet.

Endometriehyperplasi och -cancer

- Östrogen är en metabolit till prasteron. Risken för endometriehyperplasi och -cancer hos kvinnor med kvarvarande livmoder är förhöjd när exogena östrogener används under längre tid. Inga fall av endometriehyperplasi har rapporterats hos kvinnor som behandlats i 52 veckor i de kliniska studierna. Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med endometriehyperplasi.
- Vid användning av östrogenprodukter för vaginal applicering där den systemiska exponeringen för östrogen håller sig inom normala postmenopausala värden, rekommenderas inte tillsats av progestagen.
- Endometriesäkerheten vid långvarig lokal vaginal behandling med prasteron har inte studerats under längre tid än ett år. Upprepad behandling ska därför ses över minst en gång per år.
- Om blödning eller stänklödning uppstår någon gång under behandlingen ska orsaken utredas, vilket kan innebära endometriebiopsi för att utesluta malignitet i endometriet.
- Stimulering med enbart östrogen kan leda till premalign eller malign transformation i kvarstående endometrioshärdar. Därför rekommenderas försiktighet när detta läkemedel ges till kvinnor som har genomgått hysterektomi på grund av endometrios, särskilt vid konstaterad kvarstående endometrios, eftersom intravaginalt prasteron inte har studerats hos kvinnor med endometrios.

Prasteron bryts ner till östrogenföreningar. Följande risker har satts i samband med systemisk hormonersättningsbehandling och gäller i mindre utsträckning östrogenprodukter för vaginal applicering för vilka den systemiska exponeringen för östrogen håller sig inom normala postmenopausala värden. De bör dock beaktas vid långtidsanvändning eller upprepad användning av detta läkemedel.

Bröstcancer

De samlade beläggen tyder på en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som tar kombinerat östrogen-progestagen och möjligen också systemisk hormonersättningsbehandling (HRT) med enbart östrogen, beroende på hur länge HRT-behandlingen pågår. Den tillkommande risken visar sig efter några års användning men återgår till baslinjen inom några (högst fem) år efter att behandlingen avbrutits.

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med pågående eller tidigare bröstcancer. Ett fall av bröstcancer vecka 52 har rapporterats bland 1 196 kvinnor som har exponerats för 6,5 mg-dosen, vilket är lägre än incidensen i normalpopulationen av samma ålder.

Ovarialcancer

Ovarialcancer förekommer betydligt mer sällan än bröstcancer.

Enligt epidemiologiska belegg från en stor metaanalys är risken lätt förhöjd hos kvinnor som får systemisk HRT med enbart östrogen, vilken blir tydlig inom 5 års användning och avtar med tiden när behandlingen avbrutits.

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med pågående eller tidigare ovarialcancer. Ett fall av ovarialcancer har rapporterats bland 1 196 kvinnor som har exponerats för 6,5 mg-dosen, vilket är högre än incidensen i normalpopulationen av samma ålder. Det bör noteras att sjukdomen i detta fall förelåg redan före behandlingsstarten och hade en BRCA1-mutation.

Onormalt vaginalutstryk

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med onormalt vaginalutstryk (atypiska skivepitelceller av oklar betydelse (ASCUS)) eller värre. Fall med onormalt vaginalutstryk motsvarande ASCUS eller lågradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL) har rapporterats hos kvinnor som behandlats med 6,5 mg-dosen (med frekvensen ”vanliga”).

Venös tromboemboli

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med pågående eller tidigare venös tromboembolisk sjukdom.

- Systemisk HRT har samband med en 1,3–3 gånger högre risk att utveckla venös tromboemboli (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för sådan komplikation är störst under det första året med hormonersättningsbehandling (se avsnitt 4.8).
- Patienter med kända trombofilistörningar har förhöjd risk för VTE och HRT kan öka risken ytterligare. HRT är därför kontraindicerad för dessa patienter (se avsnitt 4.3).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE är östrogenbehandling, högre ålder, större kirurgiska ingrepp, längre tids immobilisering, fetma (BMI>30 kg/m²), graviditet/postpartumperiod, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder inte konsensus om åderbråcks eventuella betydelse för VTE.

Liksom hos alla postoperativa patienter måste profylaktiska åtgärder övervägas för att förebygga VTE efter operation. Om en planerad operation kommer att följas av en längre tids immobilisering rekommenderas att HRT avbryts 4 till 6 veckor före operationen. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.

- Kvinnor utan egen anamnes på VTE men med en förstegradssläkting som haft trombos i unga år kan erbjudas screening efter att ha fått utförlig information om undersökningens begränsningar (endast en del av de trombofila defekterna upptäcks vid screening). Om en trombofil defekt upptäcks som segregerar med trombos hos familjemedlemmar eller om defekten är ”svår” (t.ex. brist på antitrombin, protein S eller protein C eller en kombination av defekter) är HRT kontraindicerat.
- Nyttariskförhållandet för användning av HRT måste noga övervägas för kvinnor som redan står på långtidsbehandling med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter att behandlingen inletts ska läkemedlet sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid potentiella symtom på tromboemboli (t.ex. smärtande svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta eller dyspné).

Ett fall av lungemboli har rapporterats i 6,5 mg-gruppen och ett fall i placebogruppen i kliniska prövningar.

Kranskärllsjukdom/hypertoni

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med okontrollerad hypertoni (blodtryck över 140/90 mmHg) eller kardiovaskulär sjukdom. Fall av hypertoni har rapporterats i kliniska prövningar med frekvensen ”mindre vanliga”, med ungefär samma incidens i båda grupperna (6,5 mg prasteron respektive placebo). Inget fall av kranskärllsjukdom har rapporterats i kliniska prövningar.

Ischemisk stroke

Systemisk behandling med enbart östrogen är förknippat med en upp till 1,5 gånger högre risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med åldern eller tid efter menopaus. Eftersom risken för stroke redan utan behandling är starkt åldersberoende ökar emellertid den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT (se avsnitt 4.8).

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med pågående eller tidigare arteriell tromboembolisk sjukdom. Inget fall av arteriell tromboembolisk sjukdom har rapporterats i kliniska prövningar.

Andra tillstånd vid användning av HRT

- Östrogener kan orsaka vätskeretention, varför patienter med hjärt- eller njurdysfunktion ska observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi ska följas upp noga under substitutionsbehandling med östrogen eller hormoner, eftersom sällsynta fall av kraftigt förhöjda triglycerider i plasma som leder till pankreatit har rapporterats vid östrogenbehandling vid detta tillstånd.
- Östrogener ökar halten av tyroxinbindande globulin (TBG), vilket leder till större mängd totala cirkulerande sköldkörtelhormoner uppmätt som proteinbundet jod (PBI), T4 (kolonn eller radioimmunanalys) eller T3 (radioimmunanalys). T3-resinupptaget är lägre och återspeglar det förhöjda TBG-värdet. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är oförändrade. Övriga bindande proteiner kan vara förhöjda i serum, dvs. kortikoidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (SHBG), vilket leder till högre halt cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. Koncentrationen av fritt eller biologiskt aktivt hormon är oförändrad. Övriga plasmaproteiner kan vara förhöjda (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin och ceruloplasmin).
- HRT förbättrar inte den kognitiva förmågan. Det finns vissa belegg för en förhöjd risk för sannolik demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad HRT eller HRT med enbart östrogen efter 65 års ålder.

Inget av dessa tillstånd har observerats i kliniska prövningar av Intrarosa.

Kvinnor med vaginal infektion ska behandlas med lämpligt antibiotikum innan behandlingen med Intrarosa inleds.

På grund av att basämnet (hårdfett) i vagitoriet smälter, i tillägg till den förväntade ökade sekretionen i vagina på grund av behandlingen, kan en vaginalflytning förekomma som dock inte föranleder behandlingsavbrott (se avsnitt 4.8).

Intrarosa ska inte användas samtidigt med kondom, pessar eller cervixpessar tillverkad av latex, eftersom gummimaterialet kan skadas av vagitoriet.

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor med pågående hormonbehandling i form av hormonersättningsbehandling (enbart östrogener eller i kombination med progestagener) eller behandling med androgener.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning samtidigt med systemisk hormonersättningsbehandling (enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestagen eller androgen) eller vaginala östrogener har inte undersökts och rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Intrarosa är inte indicerat till premenopausala kvinnor som är fertila, eller under graviditet.

Om patienten blir gravid under behandling med Intrarosa ska behandlingen omedelbart sättas ut. Det finns inga data från användningen av Intrarosa hos gravida kvinnor.

Inga djurstudier har utförts vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Amning

Intrarosa är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Intrarosa är inte indicerat för fertila kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Intrarosa har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den biverkning som oftast observerades var vaginalflytning. Orsaken är att hårdfettet, som är vehikel i vagitoriet, smälter samtidigt som det finns en förväntad ökning av mängden vaginalsekret på grund av behandlingen. Behandlingen med Intrarosa behöver inte avbrytas på grund av vaginalflytning (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats med prasteron vagitorier 6,5 mg i kliniska studier redovisas i tabellen nedan.

Organsystem enligt MedDRA	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Flytning från appliceringsstället	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Onormalt vaginalutstryk (oftast ASCUS eller LGSIL)	Polyper i cervix/uterus Knölar i bröstet (benigna)
Undersökningar	Viktförändringar	

Risk för bröstcancer

- En upp till dubbelt så hög risk att få bröstcancer rapporteras hos kvinnor som behandlas med kombinerat östrogen-progestagen i mer än 5 år.
- Den förhöjda risken hos användare av enbart östrogen är avsevärt lägre än den som ses hos användare av kombinerat östrogen-progestagen.
- Risken är avhängig användningstiden (se avsnitt 4.4).
- Resultat från den största randomiserade placebokontrollerade prövningen (WHI-studien) och den största epidemiologiska studien (MWS) presenteras.

”Million Women study” – beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Extra fall per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 5-årsperiod*1	Riskkvot och 95 % KI#	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI)
HRT med enbart östrogen			
50-65	9-12	1,2	1–2 (0–3)

#Total riskkvot. Riskkvoten är inte konstant utan ökar med ökande användningstid

Observera: Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar i olika EU-länder förändras även antalet tillkommande fall av bröstcancer proportionerligt.

1 *Hämtat från incidenstal vid baslinjen i utvecklade länder.

WHI-studier i USA – ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI)
Endast konjugerat östrogen (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)*2

Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller en kombination av östrogen och progestagen har förknippats med en lätt ökad risk för ovarialcancer (se avsnitt 4.4).

En metaanalys av 52 epidemiologiska studier visade på en ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31–1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år innebär detta omkring 1 extra fall per 2 000 användare. Cirka två kvinnor av 2 000 i åldern 50 till 54 år som inte tar HRT kommer att få ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboemboli

HRT förknippas med en 1,3–3 gånger ökad relativ risk för venös tromboemboli (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Sannolikheten för sådan komplikation är störst under det första året med hormonbehandling (se avsnitt 4.4). Resultat av WHI studierna presenteras:

WHI-studier – ökad risk för VTE under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Endast oralt östrogen*3			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (-3–10)

Risk för kranskärlssjukdom

- Risken för kranskärlssjukdom är något förhöjd hos kvinnor som använder HRT med kombinerat östrogen-progestagen och är över 60 år (se avsnitt 4.4).

Risk för ischemisk stroke

- Användningen av behandling med enbart östrogen och östrogen + progestagen är förknippad med en upp till 1,5 gånger högre relativ risk för ischemisk stroke. Risken för hemorragisk stroke är inte förhöjd under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av åldern eller användningstiden, men eftersom risken vid baslinjen är starkt åldersberoende ökar den totala risken för stroke med åldern hos kvinnor som använder HRT, se avsnitt 4.4.

WHI-studierna sammantaget – ökad risk för ischemisk stroke*4 under 5 års användning

Ålder (år)	Incidens per 1 000 kvinnor i placebogruppen under 5 år	Risikkvot och 95 % KI	Antal tillkommande fall per 1 000 HRT-användare under 5 år
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

2 *WHI-studien på kvinnor utan livmoder, vilken inte visade på någon förhöjd risk för bröstcancer

3 *Studie av kvinnor utan livmoder

4*Ingen åtskillnad gjordes mellan ischemisk och hemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats i samband med behandling med östrogen/progestagen:

- *Sjukdom i gallblåsan.*
- *Hud och subkutan vävnad: kloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulär purpura.*
- *Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt 4.4).*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering rekommenderas vaginalsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga könshormoner och modulatorer av könsorgan,
ATC-kod: G03XX01.

Verkningsmekanism

Det aktiva innehållsämnet i Intrarosa är prasteron, dvs. dehydroepiandrosteron (DHEA), som är biokemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant DHEA, en prekursorsteroid som i sig själv är inaktiv och som omvandlas till östrogener och androgener. Intrarosa skiljer sig alltså från östrogenpreparat genom att det även avger androgena metaboliter.

En östrogenmedierad ökning av antalet ytliga och intermediära celler och minskning av antalet parabasala celler i vaginalslemhinnan har noterats. Dessutom sjönk pH-värdet i vagina mot normalvärdena och underlättade därmed växt av en normal bakterieflora.

Klinisk effekt

Fysiologisk respons (objektiva mått)

Effektdata har erhållits från två prövningar utförda i USA och Kanada. Dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade, pivotala multicenterprövningar i fas III (ERC-231/prövning 1 och ERC-238/prövning 2), på postmenopausala kvinnor i åldern 40–80 år (medelåldern var 58,6 år i prövning 1 och 59,5 år i prövning 2) med vulvovaginal atrofi (VVA). Vid baslinjen hade kvinnorna $\leq 5,0$ % ytliga celler i vaginalutstryk, ett vaginalt pH på $> 5,0$ och uppgav dyspareuni (måttlig till svår) som det mest besvärliga symtomet på vulvovaginal atrofi. Efter 12 veckors daglig behandling med ett vagitorium prasteron 6,5 mg (n=81 i prövning 1 och n=325 i prövning 2), var förändringen från baslinjen i jämförelse med placebo (n=77 i prövning 1 och n=157 i prövning 2) en signifikant förbättring av de tre co-primära effektmått i båda studierna, nämligen ökning av andelen ytliga celler ($p<0,0001$), minskning av andelen parabasala celler ($p<0,0001$) och minskning av vaginalt pH ($p<0,0001$).

Symtom (subjektiva mått)

Det mest besvärliga symtomet dyspareuni (co-primärt effektmått) bedömdes vid baslinjen och efter 12 veckor varvid svårighetsgraden poängsattes enligt följande: inget=0, lindrigt=1, måttligt=2, svårt=3. Tabell 1 visar den genomsnittliga förändringen av svårighetspoängen för det besvärligaste symtomet dyspareuni efter 12 veckor, med statistisk testning av skillnaden mot placebo i prövning 1 (ERC-231) och prövning 2 (ERC-238).

Tabell 1: Primär effektanalys – förändring från baslinjen till vecka 12 av det mest besvärliga symtomet dyspareuni (ITT-population; LOCF)

Studie	Dyspareuni		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-värde
Prövning 1	-1,27	-0,87	0,0132
Prövning 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabell 2 visar procentandelen deltagare som uppgav att det besvärligaste symtomet dyspareuni hade förändrats vecka 12 jämfört med vid baslinjen. ”Förbättring” definierades som minskad svårighetspoäng med 1 eller mer. ”Lindring” definierades som inga eller endast lindriga symtom vecka 12. ”Stor förbättring” gällde endast patienter vars besvärligaste symtom var måttligt eller svårt vid baslinjen och förändrades från svårt till lindrigt eller från svårt eller måttligt till inget.

Tabell 2: Procentandelen patienter med förbättring, lindring eller stor förbättring av det besvärligaste symtomet dyspareuni efter 12 veckor på Intrarosa resp. placebo (ITT, LOCF)

	Förbättring		Lindring		Stor förbättring	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Prövning 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 %
Prövning 2 (Intrarosa: n= 325) (Placebo (n=157))	80,3 % (p=0,0003)	65,0 %	68,6 % (p=0,0003)	51,6 %	47,1 % (p=0,0179)	35,7 %

Klinisk säkerhet

Förutom i de två kliniska huvudstudierna om 12 veckor i fas III, har säkerhetsdata för Intrarosa även erhållits från en icke jämförande öppen säkerhetsstudie som varade i ett år.

Fall av bröst- och ovarialcancer har rapporterats hos kvinnor som behandlats med 6,5 mg prasteron i 52 veckor (se avsnitt 4.4).

Fall av onormalt vaginalutstryk, antingen atypiska skivepitelceller av oklar betydelse (ASCUS) eller låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL) har rapporterats med frekvensen ”vanliga” hos kvinnor som behandlats med Intrarosa i 52 veckor (se avsnitt 4.4).

Endometriesäkerhet

Efter 52 veckors behandling med Intrarosa sågs inga histologiska avvikelser på de 389 utvärderingsbara endometriebiopsier som togs vid studiens slut.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Intrarosa för alla grupper av den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Prasteron administrerat i slidan är en inaktiv prekursor som tränger in i vaginalcellerna och omvandlas intracellulärt till cellspecifika små mängder av både östrogener och androgener, beroende på mängden

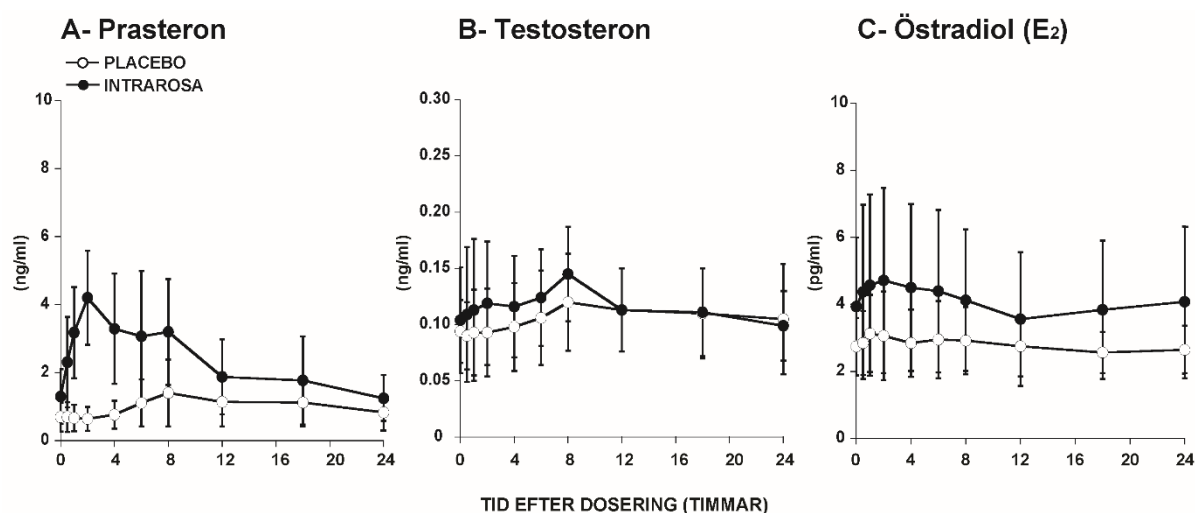
enzymer i varje celltyp. De positiva effekterna på tecken och symtom på vulvovaginal atrofi är resultatet av aktivering av vaginala östrogen- och androgenreceptorer.

I en studie på postmenopausala kvinnor resulterade administrering av Intrarosa vagitorium en gång dagligen i 7 dagar i en genomsnittlig C_{max} på 4,4 ng/ml och en area under kurvan från timme 0 till 24 (AUC_{0-24}) på 56,2 ng h/ml för prasteron dag 7. Detta var signifikant högre än motsvarande värden i placebogruppen (tabell 3 och figur 1). C_{max} och AUC_{0-24} för metaboliterna testosteron och östradiol var också något högre hos kvinnor som behandlades med Intrarosa vagitorier än hos kvinnor som fick placebo. Dock låg samtliga värden inom normalgränserna för postmenopausala kvinnor (< 10 pg östradiol/ml; $< 0,26$ ng testosteron/ml), uppmätt med validerade masspektrometrianalyser för både studieprover och referenser.

Tabell 3: C_{max} och AUC_{0-24} för prasteron, testosteron och östradiol dag 7 efter daglig administrering av placebo eller Intrarosa (medelvärde \pm SD)

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

¹: N=8



Figur 1: Serumkoncentrationer för prasteron (A), testosteron (B) och östradiol (C) uppmätt under 24 timmar dag 7 efter daglig administrering av placebo eller Intrarosa (medelvärde \pm SD)

Distribution

Distributionen av intravaginalt (exogent) prasteron är främst lokal, men viss ökning av den systemiska exponeringen ses särskilt för metaboliterna, dock inom normalgränserna.

Metabolism

Exogent prasteron metaboliseras på samma sätt som endogent prasteron. Systemisk metabolism har inte studerats vid denna användning.

Eliminering

Systemisk eliminering har inte studerats specifikt för denna användning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prasteron var inte mutagent eller klastogent i ett standardbatteri av studier *in vitro* och *in vivo*.

Inga studier av karcinogenicitet eller reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett (adeps solidus).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister med ett ytterskikt av PVC och ett innerskikt av LDPE.

Applikator tillverkad av LDPE och 1 % färgämne (titandioxid).

28 vagitorier förpackade i en kartong med 6 applikatorer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1255/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 januari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter att produkten godkänts (PASS) – studie av läkemedelsanvändning (DUS) för att beskriva baslinjekaraktäristika, användningsmönster hos postmenopausala kvinnor inom EU som inleder behandling med Intrarosa, och bedöma huruvida förskrivare inom EU följer de kontraindikationer som föreskrivs i produktresumén för EU.	Slutlig studierapport senast kvartal 4, 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Intrarosa 6,5 mg vagitorium
prasteron.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje vagitorium innehåller 6,5 mg prasteron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Härdfett (adeps solidus)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Vagitorium.

28 vagitorier och 6 applikatorer.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Vaginal användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1255/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Intrarosa

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Intrarosa 6,5 mg vagitorium
prasteron.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Endoceutics

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Intrarosa 6,5 mg vagitorium
prasteron.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje vagitorium innehåller 6,5 mg prasteron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Härdfett (adeps solidus)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Vagitorium.

28 vagitorier.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Vaginal användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1255/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Intrarosa 6,5 mg vagitorium prasteron (prasteron.)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Intrarosa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Intrarosa
3. Hur du använder Intrarosa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Intrarosa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Intrarosa är och vad det används för

Intrarosa innehåller den aktiva substansen prasteron.

Vad Intrarosa används för

Intrarosa används till kvinnor efter klimakteriet som har måttliga till svåra symtom på atrofi i underlivet. Det används för att lindra symtom i vagina efter klimakteriet, såsom torrhet eller irritation. Symtomen orsakas av att mängden östrogen minskar i kroppen. Detta är naturligt efter klimakteriet.

Hur Intrarosa verkar

Prasteron lindrar symtom och tecken på atrofi i underlivet genom att ersätta det östrogen som produceras av äggstockarna före klimakteriet. Läkemedlet förs in i slidan och hormonet frisätts därmed precis där det behövs. Detta kan lindra besvären i slidan.

2. Vad du behöver veta innan du använder Intrarosa

Hormonersättningsbehandling medför risker som man måste ta hänsyn till vid beslut om att påbörja eller fortsätta en behandling.

Det finns endast begränsade erfarenheter av att behandla kvinnor som tidigt kommit in i klimakteriet (på grund av att äggstockarna slutat fungera eller efter operation). Om du kommit in i klimakteriet tidigt kan det finnas andra risker med att ta hormonersättningsbehandling. Tala med din läkare om detta.

Innan du börjar (eller börjar om) med hormonersättningsbehandling ställer läkaren frågor om din och din familjs sjukdomshistoria. Läkaren kommer kanske att göra en undersökning som bland annat omfattar undersökning av dina bröst och/eller en gynekologisk undersökning, om det behövs.

När du har börjat med Intrarosa ska du gå på regelbundna läkarkontroller (minst två gånger per år). Tala då med läkaren om nyttan och riskerna med att fortsätta med Intrarosa.

Gå på regelbundna kontroller av bröstet enligt läkarens rekommendation.

Använd inte Intrarosa

om något av följande gäller dig – tala med läkaren innan du använder Intrarosa om du är osäker:

- Om du har eller någonsin har haft **bröstcancer**, eller du misstänks ha det.
- Om du har **cancer som är känslig för östrogener**, såsom cancer i livmoderslemhinnan (endometriet), eller du misstänks ha det.
- Om du har en **oförklarad vaginal blödning**.
- Om du har en **kraftigt förtjockad livmoderslemhinna** (endometriehyperplasi) som inte behandlas.
- Om du har eller någonsin har haft en blodpropp i en ven (trombos), t.ex. i benen (djup ventrombos) eller lungorna (lungemboli).
- Om du har en blodkoagulationsrubbing (t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombin).
- Om du har eller nyligen har haft en sjukdom orsakad av blodproppar i artärerna, såsom hjärtattack, stroke eller kärlkramp.
- Om du har eller någonsin har haft en **leversjukdom** och dina leverfunktionsvärden inte har återgått till de normala.
- Om du har en sällsynt, ärftlig blodsjukdom som kallas porfyri.
- Om du är **allergisk** (överkänslig) mot **prasteron** eller något annat innehållsämne i Intrarosa (anges i avsnitt 6, övriga upplysningar).

Om något av ovanstående uppkommer för första gången när du tar Intrarosa ska du omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkaren.

Varningar och försiktighet

När du behöver vara särskilt försiktig med Intrarosa

Innan du börjar med behandlingen ska du tala om för läkaren om du någonsin har haft något av följande problem, eftersom dessa kan komma tillbaka eller förvärras när du använder Intrarosa. I så fall ska du gå på tätare läkarkontroller:

- knutor (myom) i livmodern,
- livmoderslemhinna som växer utanför livmodern (endometriosis) eller kraftigt förtjockad livmoderslemhinna (endometriehyperplasi),
- ökad risk för blodproppar (se ”Blodproppar i en ven (trombos)”),
- ökad risk att få östrogenkänslig cancer (t.ex. om din mamma, syster eller mormor/farmor har haft bröstcancer),
- högt blodtryck,
- leversjukdom, t.ex. en godartad levertumör,
- diabetes,
- gallsten,
- migrän eller svår huvudvärk,
- en sjukdom i immunsystemet som påverkar många organ i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE),
- epilepsi,
- astma,
- en sjukdom som drabbar trumhinnan och hörseln (otoskleros),
- mycket höga blodfetter (triglycerider),
- vätskeansamling till följd av hjärt- eller njurproblem.

Sluta använd Intrarosa och sök läkare omedelbart

om du märker något av följande när du tar hormonersättningsbehandling:

- något av de tillstånd som nämns i avsnittet ”Använd inte Intrarosa”,
- gulfärgning av hud eller ögonvitor (gulstot), vilket kan vara tecken på leversjukdom,
- om du blir gravid,
- kraftigt förhöjt blodtryck (med symtom som huvudvärk, trötthet, yrsel),
- migränliknande huvudvärk som inträffar för första gången
- tecken som tyder på en blodpropp, till exempel
 - smärtsam svullnad och rodnad på benen,
 - plötslig bröstsmärta,
 - andningssvårigheter.

Mer information finns i ”Blodproppar i en ven (trombos)”.

Observera: Intrarosa är inte ett preventivmedel. Om det har gått mindre än 12 månader sedan din senaste menstruation eller om du är under 50 år kan du fortfarande behöva använda preventivmedel för att inte bli gravid. Rådfråga din läkare.

Hormonersättningsbehandling och cancer

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor som har eller tidigare har haft bröstcancer.

Kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan (endometriehyperplasi) och cancer i livmoderslemhinnan (endometriecancer)

Om man tar tabletter med hormonersättning med enbart östrogen en längre tid kan risken för cancer i livmoderslemhinnan (endometriet) öka. Intrarosa stimulerar inte tillväxt av endometriet, vilket kunnat visas genom att livmoderslemhinnan är tunn (atrofierad) hos alla kvinnor som tagit Intrarosa under ett år i kliniska prövningar.

Det är oklart om det finns en risk vid längre tids (mer än ett år) användning av Intrarosa. Upptaget av Intrarosa i blodet är mycket lågt och därför behöver inte progestagen tillsättas.

Om du får blödningar eller stänklödningar är det vanligtvis inget att oroa sig över, men du bör boka en tid hos läkaren. Det kan vara ett tecken på att din livmoderslemhinna har blivit tjockare.

Följande risker gäller hormonersättningspreparat som cirkulerar i blodet. Intrarosa används däremot lokalt i slidan och upptaget i blodet är mycket lågt. Det är inte troligt att de tillstånd som beskrivs nedan blir värre eller kommer tillbaka under behandlingen med Intrarosa, men du bör kontakta läkare om du är orolig.

Bröstcancer

Det finns uppgifter som tyder på att hormonersättningsbehandling med en kombination av östrogen och progestagen, och möjligen även preparat med enbart östrogen, ökar risken för bröstcancer. Hur mycket risken ökar beror på hur länge du tar hormonersättningspreparat. Den ytterligare risken visar sig inom några år, men återgår till det normala inom några år (högst 5 år) efter att behandlingen avbrutits.

- **Kontrollera dina bröst regelbundet. Gå till läkare om du märker någon förändring såsom**
 - gropar i huden,
 - förändringar i bröstvårtan,
 - knölar som du kan se eller känna.

Du bör också gå på de mammografiundersökningar som erbjuds.

Ovarialcancer

Äggstockscancer är sällsynt – mycket mer sällsynt än bröstcancer. Användning av hormonersättningspreparat med enbart östrogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för äggstockscancer.

Risken för äggstockscancer varierar med åldern. Till exempel kommer omkring 2 kvinnor av 2 000 i åldern 50 till 54 år som inte tar sådan behandling att få diagnosen äggstockscancer under en 5-årsperiod. Vad gäller kvinnor som har tagit hormonersättning i 5 år kommer det att finnas cirka 3 fall per 2 000 användare (dvs. 1 extra fall).

Sällsynta fall av äggstocks- och bröstcancer har rapporterats hos kvinnor som behandlats med 6,5 mg prasteron i 52 veckor.

Effekten av hormonersättningsbehandling på hjärta och cirkulation

Intrarosa har inte studerats hos kvinnor som tidigare haft blodproppsjukdomar, okontrollerat högt blodtryck eller hjärtsjukdom.

Blodproppar i en ven (trombos)

Risken för blodproppar i venerna är omkring 1,3 till 3 gånger högre hos kvinnor som använder hormonersättning än hos icke-användare, särskilt under det första året.

Blodproppar kan vara allvarliga, och om en sådan förs vidare till lungorna kan den orsaka bröstsmärta, andnöd, svimning och t.o.m. dödsfall.

Risken för att få en blodpropp i en ven ökar med åldern och om något av följande gäller dig. Tala om för läkaren om någon av följande situationer gäller dig:

- Du kan inte gå under en längre tid på grund av en större operation, skada eller sjukdom (se även avsnitt 3, Om du måste opereras).
- Du är kraftigt överviktig (BMI >30 kg/m²).
- Du har problem med blodkoagulationen som kräver långtidsbehandling med ett läkemedel som förhindrar blodproppar.
- Om någon av dina nära släktingar någonsin haft en blodpropp i benet, lungorna eller något annat organ.
- Du har systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Du har cancer.

Vid tecken på blodpropp, se ”Sluta använd Intrarosa och sök läkare omedelbart”.

I kliniska prövningar har man inte sett djup ventrombos vid användning av prasteron som appliceras i slidan. Ett fall av lungemboli har förekommit, vilket motsvarar en lägre förekomst med Intrarosa än med placebo.

Jämförelse

Bland kvinnor i 50-årsåldern som inte tar hormonersättningspreparat skulle i genomsnitt 4 till 7 av 1 000 förväntas få en blodpropp i en ven under en 5-årsperiod.

Hjärtsjukdom (hjärtinfarkt)/högt blodtryck

Kvinnor som tar enbart östrogen löper ingen ökad risk att få hjärtsjukdom.

Stroke

Risken att få stroke är omkring 1,5 gånger högre hos kvinnor som använder hormonersättning än hos icke-användare. Antalet extra fall av stroke till följd av hormonersättningsbehandling ökar med åldern. Inga fall av stroke har observerats i kliniska prövningar av Intrarosa.

Jämförelse

Bland kvinnor i 50-årsåldern som inte tar hormonersättningspreparat skulle i genomsnitt 8 av 1 000 förväntas få en stroke under en 5-årsperiod. Bland kvinnor i 50-årsåldern som tar hormonersättningspreparat kommer det att finnas 11 fall bland 1 000 användare under en 5-årsperiod (dvs. 3 extra fall).

Övriga tillstånd

- Hormonersättningsbehandling förhindrar inte att minnet försämras. Det finns vissa belegg för en högre risk för försämrat minne hos kvinnor som börjar med hormonersättningsbehandling efter 65 års ålder. Rådgör med din läkare.

- Du kan få en flytning från slidan som orsakas av att det hårda fettet i vagitoriet smälter, samtidigt som behandlingen i sig leder till ökad sekretion. Du behöver inte sluta använda Intrarosa på grund av flytningen.
- Intrarosa kan göra att kondomer, pessar och cervixpessar håller sämre.
- Om du har en infektion i slidan behöver du behandlas med antibiotika innan du tar Intrarosa.

Barn och ungdomar

Intrarosa används endast till vuxna kvinnor.

Andra läkemedel och Intrarosa

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det finns inga data om effekt och säkerhet hos kvinnor som redan tar hormonbehandling, t.ex. androgener eller hormonersättningsbehandling (enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestagen).

Användning av Intrarosa i kombination med hormonersättningsbehandling (endast östrogen eller kombinerat östrogen-progestagen) eller vaginalt östrogen rekommenderas inte.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet och amning

Intrarosa är endast avsett för kvinnor efter klimakteriet. Om du blir gravid ska du sluta använda Intrarosa och kontakta din läkare.

Fertilitet

Intrarosa är inte avsett för fertila kvinnor. Det är inte känt om detta läkemedel påverkar fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner

Intrarosa påverkar inte din körförmåga eller förmåga att använda maskiner.

3. Hur du använder Intrarosa

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren strävar efter att ordinera lägsta möjliga dos under så kort tid som möjligt för att behandla dina symtom. Tala med läkaren om du tycker att dosen är för stark eller inte stark nog.

Hur mycket du ska använda

Använd ett vagitorium per dag, vid sänggåendet.

Hur du använder det

För in vagitoriet i slidan med ett finger eller med applikatorn som medföljer i förpackningen.

Läs noga anvisningarna i slutet av bipacksedeln om hur man använder Intrarosa.

Hur länge ska det användas

När du börjat med Intrarosa ska du gå på läkarkontroll minst två gånger om året för att se om du behöver fortsätta med behandlingen.

Om du använt för stor mängd av Intrarosa

Vaginalsköljning rekommenderas.

Om du har glömt att använda Intrarosa

Om du har glömt att använda ett vagitorium ska du göra det så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom mindre än 8 timmar ska du dock hoppa över det glömda vagitoriet.

Använd inte två vagitorier för att kompensera för en glömd dos.

Om du måste opereras

Om du ska opereras måste du tala om för kirurgen att du tar Intrarosa. Du kanske måste sluta ta Intrarosa 4–6 veckor före operationen för att minska risken för blodproppar (se avsnitt 2, ”Blodproppar i en ven”). Fråga läkaren när du kan börja ta Intrarosa igen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande sjukdomar rapporteras oftare hos kvinnor som använder hormonersättningsbehandling som cirkulerar i blodet än hos icke-användare. Dessa risker gäller i mindre omfattning vaginalt använda östrogenbehandlingar:

- bröstcancer,
- äggstockscancer,
- blodproppar i venerna i benen eller lungorna (venös tromboemboli),
- stroke,
- sannolikt försämrat minne om hormonersättningsbehandling inleds efter 65 års ålder.

Mer information om dessa biverkningar finns i avsnitt 2.

Den vanligaste biverkningen i kliniska studier var flytningar från slidan. Detta beror sannolikt på att hårdfettet i vagitoriet smälter, samtidigt som det finns en förväntad ökning av mängden vaginalsekret på grund av behandlingen. Du behöver inte sluta använda Intrarosa på grund av flytningen.

Följande biverkningar har också rapporterats:

- med frekvensen ”vanliga” (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): onormalt vaginalutstryk (oftast ASCUS eller LGSIL), viktförändring (ökning eller minskning),
- med frekvensen ”mindre vanliga” (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): godartade polyper i livmoderhalsen eller livmodern, godartade knölar i bröstet.

Följande biverkningar har rapporterats vid hormonbehandling med östrogen men inte med Intrarosa i kliniska prövningar:

- gallblåsesjukdom,
- olika hudsjukdomar:
 - missfärgning av huden, särskilt i ansiktet eller på halsen i form av ”graviditetsfläckar” (kloasma),
 - ömmande röda knutor i huden (erythema nodosum),
 - hudutslag med måltavleliknande rodnader eller sår (erythema multiforme).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det

nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Intrarosa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är prasteron. Varje vagitorium innehåller 6,5 mg prasteron.
- Det enda övriga innehållsämnet är hårdfett (adepts solidus).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Intrarosa är ett vitt till benvitt, koniskt avsmalnande vagitorium, längd cirka 28 mm och diameter cirka 9 mm på det bredaste stället.

Applikatorn är tillverkad av LDPE och 1 % färgämne (titandioxid).

Det finns i blisterförpackningar innehållande 28 vagitorier och 6 applikatorer.

Innehavare av godkännande för försäljning

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bryssel
Belgien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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) 3088789684

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

Lacer S.A.

Tel: + 34 934 46 53 00

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800100350

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

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 (0) 687500626

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, 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, HrvatskaΚύπρο, Latvija, Lietuva, Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Anvisningar för hur du använder Intrarosa

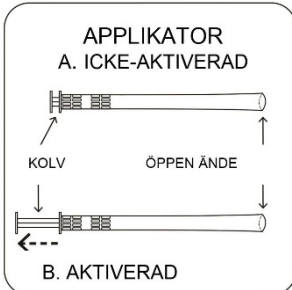
Hur ska jag använda Intrarosa?

- Ett prasteron-vagitorium ska föras in i slidan en gång dagligen vid sänggåendet, antingen med applikatorn eller med ett finger.

Innan du börjar

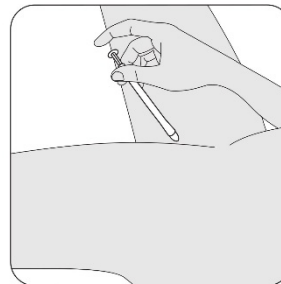
- Töm blåsan och tvätta händerna innan du hanterar vagitoriet och applikatorn.
- Riv loss ett vagitorium från remsan med 7 vagitorier.

A. Använda applikatorn



STEG 1

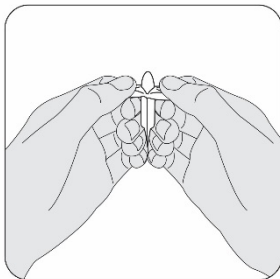
- 1A. Ta upp en applikator ur förpackningen.
- 1B. Dra tillbaka kolven tills det tar stopp. Applikatorn är nu aktiverad. Applikatorn måste aktiveras innan den används. Lägga applikatorn på en ren yta.



STEG 5

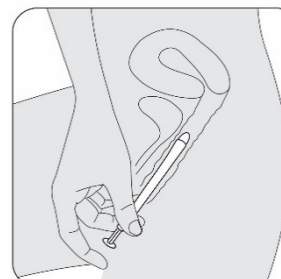
- Välj den position du tycker är bekvämast för att föra in vagitoriet.

5a. Liggande

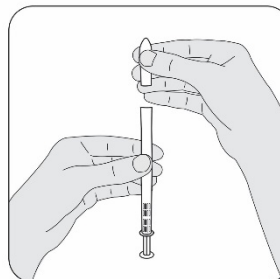


STEG 2

- Dra långsamt isär plastflikarna runt vagitoriet medan du håller vagitoriet stadigt med fingrarna.
- Ta försiktigt bort plasten från vagitoriet.
- Om du tappar ett vagitorium på en oren yta ska du ta ett nytt vagitorium.

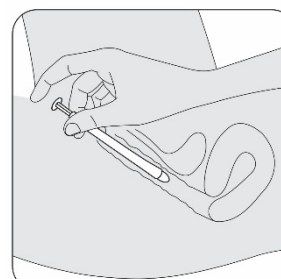


5b. Stående



STEG 3

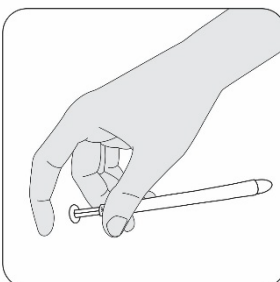
- Placera den platta änden av vagitoriet i den öppna änden på den aktiverade applikatorn som bilden visar. Du är nu redo att föra in vagitoriet i slidan.



STEG 6

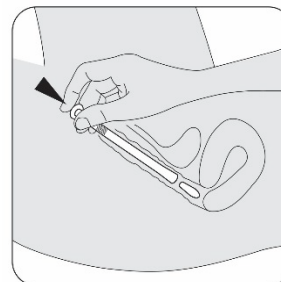
- För försiktigt in applikatorn, med vagitoriet först, i slidan så långt det går utan obehag.

Ta inte i med kraft.



STEG 4

- Håll applikatorn mellan tummen och långfingret.
- Pekfingret ska vara fritt så att du kan trycka på kolven på applikatorn när den är införd i slidan.



STEG 7

- Tryck med pekfingret på applikatorns kolv för att lösgöra vagitoriet.
- Dra ut applikatorn. Tvätta applikatorn, eller kasta den om du använt den i en vecka (två extra applikatorer medföljer).
- Tvätta applikatorn:
 - Ta isär den i delar;
 - Skölj de 2 delarna i 30 sekunder under rinnande vatten;
 - Torka av med en pappershandduk och montera ihop.Förvara den på ett rent ställe.

B. Om du använder ett finger

Följ anvisningarna ovan till och med steg 2 och för sedan in vagitoriet i slidan med fingret så långt det går utan obehag. **Ta inte i med kraft.**
