

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intrarosa 6,5 mg vaginaalsuposiit

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vaginaalsuposiit sisaldab 6,5 mg prasterooni (prasteron.).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaalsuposiit

Valge kuni määrdunudvalge sigarikujuline vaginaalsuposiit, umbes 28 mm pikk ja jämedamast otsast läbimõõduga 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Intrarosa on näidustatud mõõdukate kuni raskete sümptomitega vulvaarse ja vaginaalse atroofia raviks postmenopausis naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 6,5 mg prasterooni (üks vaginaalsuposiit) manustatuna üks kord ööpäevas, enne magamaminekut.

Menopausijärgsete sümptomite ravis võib Intrarosat määrata ainult selliste sümptomite korral, mis halvendavad elukvaliteeti. Kõikidel juhtudel tuleb vähemalt iga 6 kuu järel hoolikalt riski ja kasu suhet hinnata ning ravi Intrarosaga jätkata ainult seni, kuni kasu ületab riski.

Kui manustamine ununeb, tuleb manustada niipea, kui see patsiendile meenub. Kui aga järgmise manustamiseni jääb aega alla 8 tunni, peaks patsient unustatud vaginaalsuposiidi vahele jätma. Unustatud annuse korvamiseks ei tohi manustada kahte vaginaalsuposiiti.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel naistel ei peeta annuste kohandamist vajalikuks.

Neeru- ja/või maksakahjustusega patsiendid

Kuna Intrarosa toimib lokaalselt tupes, pole vaja annust kohandada postmenopausis naistel, kellel on neeru- või maksakahjustus või mingi muu süsteemne anomaalia või haigus.

Lapsed

Puudub Intrarosa asjakohane kasutus igasuguse vanusegrupi tütarlastel menopausist tingitud vulvaarse ja vaginaalse atroofia ilmingute raviks.

Manustamisviis

Vaginaalne kasutamine

Intrarosa võib sisestada tuppe sõrmedega või tähistatud pakendis oleva aplikaatori abil.

Vaginaalsuposiit tuleb sisestada tuppe nii kaugele, kui see läheb, ilma jõudu kasutamata.

Aplikaatoriga sisestamisel tuleb teha järgmist:

1. Aplikaator tuleb enne kasutamist aktiveerida (tõmmates kolvi väljapoole).
2. Vaginaalsuposiidi lame ots tuleb pista aktiveeritud aplikaatori lahtisse otsa.
3. Aplikaator tuleb sisestada tuppe nii kaugele, kui see läheb, ilma jõudu kasutamata.
4. Vaginaalsuposiidi vabastamiseks tuleb vajutada aplikaatori kolvile.
5. Seejärel tuleb aplikaator välja tõmmata ja demonteerida ning mõlemat osa tuleb enne paberkäterätiga pühkimist ja kokkupanemist loputada voolava vee all 30 sekundit. Aplikaatorit tuleb järgmise kasutamiseni hoida puhtas kohas.
6. Aplikaator tuleb ära visata pärast nädalast kasutamist (kaasas on veel kaks aplikaatorit).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- diagnoosimata genitaalverejooksud;
- teadaolev, varasem või kahtlustatav rinnavähk;
- teadaolevad või kahtlustatavad östrogeensõltuvad pahaloolumulised kasvaja (nt endomeetriumi vähk);
- ravimata endomeetriumi hüperplaasia;
- äge maksahaigus või maksahaiguse anamnees, kui maksafunktsiooni testide tulemused pole normaliseerunud;
- varasem või praegune venoosne trombemboolia (VTE) (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia);
- teadaolevad trombofiilsed häired (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini puudulikkus, vt punkt 4.4);
- aktiivne või hiljutine arteriaalne trombemboolia (nt stenokardia, müokardiinfarkt);
- porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausijärgsete sümptomite ravis tohib Intrarosa manustamist alustada ainult elukvaliteeti halvendavate sümptomite ilmnemisel. Kõikidel juhtudel tuleb vähemalt iga 6 kuu järel hoolikalt riski ja kasu suhet hinnata ning Intrarosaga jätkata ainult pärast arstiga konsulteerimist seni, kuni kasu ületab riski.

Arstlik läbivaatus/järelkontroll

Enne Intrarosa määramist tuleb võtta täielik isiklik ja perekondlik anamnees. Vastavalt arsti otsusele, lähtudes anamneesist, vastunäidustustest ning konkreetsetest hoiatustest ja ettevaatusabinõudest, tuleb teha arstlik läbivaatus (sh vaagen ja rindkere). Ravi ajal on soovitatav teha perioodilisi kontrole konkreetsele naisele kohandatud sageduse ja olemusega. Naistele tuleks nõu anda, missugustest muutustest rinnas arstile või öele teatada (vt „Rinnavähk“ allpool). Uuringuid, sealhulgas Pap-teste ja vererõhumõõtmist, tuleb teha kooskõlas praeguste aktsepteeritud sõeluuringutavadega, mida on kohandatud isiku kliiniliste vajaduste järgi.

Järelevalvet vajavad seisundid

- Kui mõni järgmistest seisunditest esineb, on varem esinenud ja/või on raseduse või varasema hormoonravi ajal halvenenud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Tuleb arvestada, et need seisundid võivad Intrarosaga ravi ajal korduda või halveneda, eelkõige järgmised seisundid:
 - leiomüoom (emakafibroidid) või endometrioos;
 - trombembooliliste häirete riskitegurid (vt allpool);
 - östrogeensõltuvate kasvajate riskitegurid, nt 1. astme pärilikkus rinnavähi suhtes;
 - hüpertensioon;
 - maksahäired (nt maksaadenoom);
 - suhkruõõbi vaskulaarsete tüsistustega või ilma;
 - kolelitiaas;
 - migreen või (tugev) peavalu;
 - süsteemne erütematoosne luupus;
 - anamneesis endomeetriumi hüperplaasia (vt allpool);
 - epilepsia;
 - astma;
 - otoskleroos.

Põhjused ravi viivitamatuks lõpetamiseks

Ravi tuleb katkestada vastunäidustuse avastamisel või järgmises olukorras:

- kollatõbi või maksafunktsiooni halvenemine;
- vererõhu märkimisväärne tõus;
- uus migreeni tüüpi peavalu;
- rasedus.

Endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoom

- Östrogeen on prasterooni metaboliit. Opereerimata emakaga naistel suureneb endomeetriumi hüperplaasia ja kartsinoomi oht, kui eksogeenseid östrogeene manustatakse pikema aja jooksul. Kliiniliste uuringute käigus 52 nädala jooksul ravitud naistel pole teatatud endomeetriumi hüperplaasia juhtudest. Intrarosat pole uuritud endomeetriumi hüperplaasiaga naistel.
- Vaginaalsete östrogeenitoodete kasutamisel, kui süsteemne kokkupuude östrogeeniga jääb normaalsesse menopausijärgsesse vahemikku, ei ole soovitatav lisada progestageeni.
- Paikse vaginaalse prasterooni pikaajalise kasutamise endometriaalset ohutust pole uuritud kauem kui üks aasta. Seepärast tuleb ravi kordamisel see vähemalt kord aastas üle vaadata.
- Kui ravi ajal tekib vereeritus või määrimine, tuleb uurida selle põhjuseid ning uuringud võivad endomeetriumi pahaloolumisuse välistamiseks sisaldada ka endomeetriumi biopsiat.
- Vastandamata östrogeeni stimulatsioon võib põhjustada vähieelseid või pahaloolumulisi muutusi endometrioosi residuaalsetes kolletes. Seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega naistel, kellel on endometrioosi tõttu tehtud hüsterektoomia, eriti juhul, kui neil on teadaolev residuaalne endometrioos, sest intravaginaalset prasterooni pole endometrioosiga naistel uuritud.

Prasteroon metaboliseeritakse östrogeenseteks ühenditeks. Süsteemse hormoonasendusraviga (HAR) seostatakse järgmisi riske, mis puudutavad vähemal määral vaginaalselt kasutatavaid östrogeenitooteid, mille korral süsteemne kokkupuude östrogeeniga jääb normaalsesse menopausijärgsesse vahemikku. Kuid nendega tuleb arvestada toote pikaajalisel või korduval kasutamisel.

Rinnavähk

Uurimistulemused näitavad, et östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni ja võib-olla ka ainult östrogeeni sisaldava süsteemse hormoonasendusravi kasutamine suurendab naistel rinnavähiõhtu, mis sõltub hormoonasendusravi kestusest. Lisarisk tekib pärast mõneaastast kasutamist, kuid langeb normaalsele tasemele mõne aasta (hiljemalt 5 aasta) jooksul pärast ravi lõpetamist.

Intrarasat ei ole uuritud aktiivse või varasema rinnavähiga naistel. 1196 naisel, kellele anti 6,5 mg annus, teatati 52. nädalal ühest rinnavähijuhtumist: see jääb allapoole sama vanuse normaalses populatsioonis täheldatud esinemissagedust.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb palju harvem kui rinnavähki.

Ulatuslikust metaanalüüsist saadud epidemioloogilised andmed näitavad veidi suuremat riski naistel, kes saavad ainult östrogeneeni sisaldavat süsteemset hormoonasendusravi; see risk suureneb pärast 5-aastast ravi ja väheneb aja jooksul pärast ravi lõpetamist.

Intrarasat ei ole uuritud aktiivse või varasema munasarjavähiga naistel. 1196 naisel, kellele anti 6,5 mg annus, teatati ühest munasarjavähijuhtumist: see jääb allapoole sama vanuse normaalses populatsioonis täheldatud esinemissagedust. Märkus: see juhtum oli olemas juba enne ravi algust ning hõlmas BRCA1-mutatsiooni.

Anormaalne Pap-kaabe

Intrarasat ei ole uuritud anormaalsete Pap-kaabetega (määratlemata atüüpilised lameepiteelirakud (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASCUS)) naistel ega halvematel juhtudel. ASCUSile või madala riskiastme lamerakulisele intraepiteliaalsele leSIONILE (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, LSIL) vastavatest anormaalsetest Pap-kaabetest on teatatud naistel, keda on ravitud 6,5 mg annusega (suur sagedus).

Venoosse trombemboolia

Intrarasat pole uuritud aktiivse või varasema venoosse trombembooliaga naistel.

- Süsteemset hormoonasendusravi seostatakse 1,3...3-kordse VTE, st süvaveenitromboosi või kopsuemboolia tekke ohuga. Selle juhtumi esinemine on tõenäolisem esimesel hormoonasendusravi aastal kui hiljem (vt lõik 4.8).
- Venosse trombemboolia tekke oht on suurenenud teadaolevate trombofiilsete seisunditega patsientidel ja hormoonasendusravi võib seda ohtu suurendada. Seetõttu on hormoonasendusravi nendele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Üldiselt teadaolevad venosse trombemboolia riskifaktorid on östrogenide kasutamine, kõrgem iga, suur operatsioon, pikaajaline liikumatus, rasvumine (KMI >30 kg/m²), rasedus / sünnitusjärgne periood, süsteemne erütematoosne luupus ja vähk. Varikoossete veenide võimaliku rolli kohta venosse trombemboolia tekkes ühene seisukoht puudub. Nagu kõikidel postoperatiivsetel patsientidel, tuleb rakendada profülaktilisi meetmeid, et vältida operatsiooni järgset venosset trombembooliat. Kui plaanilise operatsiooni järel on ette nähtud pikaajaline liikumatus, on soovitatav hormoonasendusravi 4...6 nädalat enne operatsiooni ajutiselt katkestada. Ravi tohib jätkata alles siis, kui liikuvus on täielikult taastunud.
- Naistele, kellel anamneesis ei ole venosset trombembooliat, kuid kelle esimese astme sugulasel on esinenud noores eas tromboos, võib pakkuda sõeluuringut pärast selle piiratuse hoolikat selgitamist (ainult osa trombofiilsetest defektidest avastatakse uuringu käigus). Kui trombofiilne defekt avastatakse perekondlikust tromboosist eraldi või defekt on raskekujuline (nt antitrombiini, S-valgu või C-valgu vaegus või kombineeritud defektid), on hormoonasendusravi vastunäidustatud.
- Pidevat antikoagulantravi saavatel naistel tuleb hormoonasendusravi kasu-riski suhet hoolikalt kaaluda.
- Kui VTE tekib pärast ravi alustamist, Intrarosa kasutamine lõpetada. Patsiendid peavad olema teadlikud trombemboolia võimalikest sümptomitest (nt jala valulik turse, äkiline valu rinnus, hingeldus) ja nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

On teatatud ühest kopsuemboolia juhtumist 6,5 mg rühmas ja ühest juhtumist platseeborühmas kliiniliste uuringute ajal.

Pärgarterihaigus/hüpertensioon

Intrarasat ei ole uuritud kontrollimatu hüpertensiooniga (vererõhk üle 140/90 mm Hg) ja südame-veresoonkonnahaigustega naistel. Kliiniliste uuringute ajal on teatatud hüpertensiooni juhtumitest, kusjuures mõlemas rühmas (6,5 mg prasterooni ja platseebo) täheldati väikest ja ühesugust esinemissagedust. Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud ühtegi pärgarterihaigusjuhtu.

Isheemiline insult

Ainult östrogeeni sisaldav süsteemne ravi on seotud isheemilise insuldi ohu 1,5-kordse suurenemisega. Suhteline risk ei muutu seoses vanusega ega menopausist möödunud ajaga. Et aga insuldi tekke oht sõltub suuresti vanusest, siis hormoonasendusravi saavate naiste üldine insuldirisk vanuse tõustes suureneb (vt punkt 4.8).

Intrarasat ei ole uuritud olemasoleva või varasema arteriaalse trombembooliaga naistel. Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud ühtegi arteriaalse trombemboolia juhtu.

Muud hormoonasendusravi ajal täheldatud seisundid

- Östrogeenid võivad põhjustada vedelikupeetust, seetõttu tuleb kardiaalse- või neerupuudulikkusega patsiente hoolikalt jälgida.
- Eelneva hüpertriglütserideemiaga naised tuleb HAR või östrogeenasendusravi ajal hoolikalt jälgida, sest harvadel juhtudel on kirjeldatud sellises seisundis patsientidele östrogeenide manustamisel olulist plasma triglütseriidisisalduse suurenemist, mis on põhjustanud pankreatiidi teket.
- Östrogeenid suurendavad türoksiini siduva globuliini (*thyroid binding globulin*, TBG) hulka, mis põhjustab kilpnäärmehormoonide (mõõdetud valguga seotud joodiga), T4 (mõõdetud kolonnkromatograafia või radioimmuunanalüüsiga) või T3 (mõõdetud radioimmuunanalüüsiga) sisalduse suurenemist vereringes. T3 resiini tagasihaare on vähenenud, mis viitab TBG tõusule. Vaba T3 ja T4 kontsentratsioonid ei muutu. Seerumis võib suureneka ka teiste sidumisvalkude, näiteks kortikoidide siduva globuliini (*corticoid binding globulin*, CBG) ja suguhormoonide siduva globuliini (*sex-hormone-binding globulin*, SHBG) sisaldus, põhjustades vastavalt kortikosteroidide ja suguhormoonide koguse suurenemist vereringes. Vabade või bioloogiliselt aktiivsete hormoonide kontsentratsioonid ei muutu. Suureneka võib teiste plasmavalkude (angiotensinogeeni/reniini substraat, alfa-I-antitrüpsiin ja tseruloplasmiin) sisaldus.
- Hormoonasendusravi ei parenda kognitiivset funktsiooni. On tõendeid võimaliku dementsuse riski suurenemise kohta naistel, kes alustavad pidevat kombineeritud või ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi pärast 65. eluaastat.

Ühtegi neist seisunditest ei ole täheldatud Intrarosa kliiniliste uuringute ajal.

Vaginaalinfektsiooniga naistele tuleb enne Intrarosaga ravi teha sobivat mikroobivastast ravi.

Tahke rasvaluse sulamine, millele lisandub vaginaalsete sekretsioonide eeldatav suurenemine ravi tõttu, võib tekitada vaginaalset voolust, kuid see ei nõua Intrarosaga lõpetamist (vt punkt 4.8).

Vältida tuleb Intrarosa kasutamist koos lateksist kondoomide, membraanide ja emakakaelakatetega, sest preparaat võib neid kahjustada.

Intrarasat ei ole uuritud naistel, kes saavad hormoonravi: hormoonasendusravi (ainult östrogeenid või koos progestageenidega) või androgeeniravi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasutamist koos HAR (ainult östrogeen või östrogeeni-progestageeni kombinatsioon või androgeeniravi) või östrogeenide vaginaalse manustamisega ei ole uuritud, mistõttu seda ei soovitata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Intrarosa ei ole näidustatud menopausieelsetele sünnitamisega naistele, sealhulgas rasedatele.

Kui Intrarosaga ravi ajal jääda rasedaks, tuleb ravi koheselt lõpetada. Intrarosa kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed.

Ei ole tehtud reproduktsoonitoksilisuse loomuringuid (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimesele ei ole teada.

Imetamine

Intrarosa ei ole imetamise ajal näidustatud.

Fertiilsus

Intrarosa ei ole näidustatud fertiilsetele naistele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Intrarosa ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime oli vaginaalne voolus. See oli tingitud kandjana kasutatud tahke rasva sulamisest, millele lisandus vaginaalsete sekretsioonide hulga eeldatav suurenemine ravi tõttu. Vaginaalse vooluse esinemisel ei ole vaja Intrarosa kasutamist peatada (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed 6,5 mg prasterooni vaginaalsuposiitide kasutamisel on toodud allolevas tabelis 1.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes 6,5 mg prasterooni vaginaalsuposiitide kasutamisel täheldatud kõrvaltoime

MedDRA organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Voolus manustamiskohas	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Anormaalne Pap-kaabe (enamasti ASCUS või LGSIL)	Emakakaela-/emakapolüübid Tükid rinnanäärmes (healoomulised)
Uuringud	Kaalu kõikumine	

Rinnavähioht

- Diagnoositud rinnavähi ohu kuni 2-kordsest suurenemisest on teatatud rohkem kui 5 aastat kombineeritud östrogeen-progestageenravi saanud naistel.
- Ainult östrogeenravi saajatel on igasugune risk oluliselt madalam kui östrogeen-progestageeni kombinatsiooni saajatel.
- Riski tase sõltub ravi kestusest (vt punkt 4.4).

- Esitatud on suurima randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu (WHI-uuring) ja suurima epidemioloogilise uuringu (MWS) tulemused.

Million Women Study – hinnanguline rinnavähi lisarisk pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastad)	Lisajuhud 1000 HAR-i mittaaja kohta 5 aasta jooksul*1	Riskisuhe & 95% usaldusvahemik#	Lisajuhud 1000 HAR-i saaja kohta 5 aasta jooksul (95% usaldusvahemik)
Ainult östrogeeni sisaldav HAR			
50...65	9...12	1,2	1...2 (0...3)

#Üldine riskisuhe. Riskisuhe ei ole püsiväärtus, vaid suureneb koos ravi kestusega

Märkus. Kuna rinnavähi esinemissagedus erineb ELi riikides, muutub rinnavähi lisajuhtude arv samuti proportsionaalselt.

USA WHI-uuringud – rinnavähi lisarisk pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe & 95% usaldusvahemik	Lisajuhud 1000 HAR-i saaja kohta 5 aasta jooksul (95% usaldusvahemik)
CEE (ainult östrogeen)			
50...79	21	0,8 (0,7...1,0)	-4 (-6...0)*2

Munasarjavähk

Ainult östrogeeni või östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni sisaldavat hormoonasendusravi seostatakse munasarjavähi diagnoosimise riski väheste suurenemisega (vt lõik 4.4).

Metaanalüüs, mis hõlmas 52 epidemioloogilist uuringut, näitas munasarjavähi suuremat riski käesoleval ajal hormoonasendusravi saavatel naistel võrreldes naistega, kes ei ole kunagi hormoonasendusravi saanud (RR 1,43; 95% usaldusvahemik 1,31...1,56). 50...54-aastastel naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, tähendab see umbes üht munasarjavähi lisajuhtu 2000 kasutaja kohta. 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes kahel naisel 2000st.

Venoosse trombemboolia oht

Hormoonasendusravi seostatakse 1,3...3-kordse VTE, st süvaveenitromboosi või kopsuemboolia tekke suhtelise ohuga. Selle juhtumi esinemine on tõenäolisem esimesel hormoonasendusravi aastal (vt punkt 4.4). Esitatud on WHI-uuringute tulemused.

WHI-uuringud – venoosse trombemboolia lisarisk pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusvahemik	Lisajuhud 1000 HAR-i saaja kohta
Ainult östrogeen, suukaudne*3			
50...59	7	1,2 (0,6...2,4)	1 (-3...10)

1 *Lähteväärtuse esinemissagedus arenenud riikides

2 *WHI uuringus emakata naised, kellel rinnavähi tekkerisk ei suurenenud

3 *Uuringus emakata naised

Pärgarterihaiguse oht

- Pärgarterihaiguse tekkerisk on vähesel määral suurenenud kombineeritud östrogeen-progestageeniga hormoonasendusravi saajatel vanuses üle 60 aasta (vt lõik 4.4).

Isheemilise insuldi oht

- Ainult östrogeeni sisaldavat ja östrogeen-progestageenravi seostatakse isheemilise insuldi suhtelise riski 1,5-kordse suurenemisega. Hemorraagilise insuldi oht ei ole hormoonasendusravi ajal suurenenud.
- Suhteline risk ei sõltu vanusest ega ravi kestusest, kuid riski lähteväärtus on selgelt vanusest sõltuv; hormoonasendusravi saavatel naistel suureneb üldine insuldioht vanuse suurenedes (vt punkt 4.4).

Kombineeritud WHI-uuringud – isheemilise insuldi*⁴ lisarisk pärast 5-aastast ravi

Vanusevahemik (aastad)	Esinemissagedus 1000 naise kohta platseeborühmas 5 aasta jooksul	Riskisuhe ja 95% usaldusvahemik	Lisajuhud 1000 HAR-i saaja kohta 5 aasta jooksul
50...59	8	1,3 (1,1...1,6)	3 (1...5)

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses östrogeen- ja östrogeen-/progestageenraviga:

- Sapipõiehaigus.
- Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: kloasmid, multiformne erüteem, nodoosne erüteem, vaskulaarne purpur.
- Võimalik dementsus üle 65-aastastel (vt punkt 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav teha tупesisene pesu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, ATC-kood: G03XX01.

Toimemehhanism

Intrarosa sisaldab toimeainet prasterooni, st dehüdroepiandrosterooni (DHEA), mis on biokeemiliselt ja bioloogiliselt identne inimese endogeense DHEA-ga, steroidi eellast, mis on iseenesest inaktiivne ning mis muundatakse östrogeenideks ja androgeenideks. Seega erineb Intrarosa östrogeenipreparaatidest, sest see eraldab ka androgeeni metaboliite.

4 *Ei eristatud isheemilist ja hemorraagilist insulti

Tupe limaskestas täheldatakse pindmiste ja vahelmiste rakkude arvu suurenemist ja parabasaalsete rakkude arvu vähenemist östrogeeni toimet. Lisaks väheneb tupesisene pH normaalse vahemiku suunas, soodustades nii normaalse bakteriaalse floora arengut.

Kliiniline efektiivsus

Füsioloogilised reaktsioonid (objektiivsed näitajad)

Efektiivsusandmed saadi kahest USA ja Kanada randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga mitmekeskuselisesest keskest III faasi uuringust (ERC-231/uuring 1 ja ERC-238/uuring 2) postmenopausis naistel vanuses 40...80 aastat (keskmine vanus = 58,6 aastat uuringus 1 ja 59,5 aastat uuringus 2), kellel oli vulvaarne ja vaginaalne atroofia. Uuringu alguses oli naistel tupekaapes pindmisi rakke $\leq 5,0\%$ ja tupesisene pH $> 5,0$ ning neil tuvastati düspareuunia (mõõdukast tõsiseni) kui vulvaarse ja vaginaalse atroofia ebamugavaim sümptom. Pärast 12-nädalast igapäevast ravi 6,5 mg prastetrooni vaginaalsuposiidiga (n=81 uuringus 1 ja n=325 uuringus 2) näitas algväärtuse muutus (võrreldes platseeboraviga) (n=77 uuringus 1 ja n=157 uuringus 2) kolme esmase lõppnäitaja olulist paranemist võrreldes platseeboga mõlemas uuringus, nimelt pindmiste rakkude protsendi suurenemist ($p<0,0001$), parabasaalsete rakkude protsendi vähenemist ($p<0,0001$) ja tupesisese pH taseme langust ($p<0,0001$).

Sümptomid (subjektiivsed näitajad)

Ebamugavaimat sümptomit düspareuuniat (esmane lõppnäitaja) hinnati alguses ja 12 nädala pärast järgmisel skaalal: puudub=0, kerge=1, mõõdukas=2, raske=3. Tabel 2 näitab ebamugavaima sümptomi düspareuunia raskuse keskmist muutust pärast 12 nädalat koos erinevuse (võrreldes platseeboga) statistilise testimisega uuringus 1 (ERC-231) ja uuringus 2 (ERC-238).

Tabel 2. Esmane efektiivsusanalüüs – ebamugavaima sümptomi düspareuunia (ravikavatsuslik rühm; LOCF) muutus algusest 12. nädalani

Uuring	Düspareuunia		
	Intrarosa 6,5 mg	Platseebo	p-väärtus
Uuring 1	-1,27	-0,87	0,0132
Uuring 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabel 3 näitab nende isikute protsenti, kes teatasid 12 nädala pärast oma ebamugavaima sümptomi düspareuunia muutusest võrreldes lähteväärtusega. „Paranemiseks” loeti raskuse vähenemist 1 või rohkema astme võrra. „Vabanemiseks” loeti sümptomite puudumist või ainult kergete sümptomite esinemist 12. nädalal. „Oluliselt paranenuks” loeti patsiente, kelle ebamugavaim sümptom oli alguses mõõdukas või raske, kuid muutus raskest kergeks või raskest või mõõdukast puudevaks.

Tabel 3. Patsientide protsent, kellel esines ebamugavaima sümptomi düspareuunia paranemine, sellest vabanemine või selle oluline paranemine pärast 12-nädalast ravi Intrarosaga vs platseebo (ravikavatsuslik rühm; LOCF)

	Paranemine		Vabanemine		Oluline paranemine	
	Intrarosa	Platseebo	Intrarosa	Platseebo	Intrarosa	Platseebo
Uuring 1 (Intrarosa: n=81) (Platseebo: n=77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Uuring 2 (Intrarosa: n=325) (Platseebo: n=157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Kliiniline ohutus

Lisaks kahele peamisele 12-nädalasele III faasi kliinilisele uuringule saadi andmeid Intrarosa ohutuse kohta ühest aastasest mittevõrdlevast avatud ohutusuuringust.

Naistel, kes said 52 nädalat 6,5 mg prasterooni, on teatatud rinna- ja munasarjavähist (vt punkt 4.4).

Naistel, kes said 52 nädalat Intrarosaga ravi, on teatatud väikese esinemissagedusega anormaalsetest Pap-kaabetest, st määratlemata atüüpilistest lameepiteelirakkudest (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASCUS) või madala riskiastme lamerakulisest intraepiteliaalsest lesioonist (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, LSIL) (vt punkt 4.4).

Endomeetriumi ohutus

389 hinnatava endomeetriumbiopsia uuringus, mis tehti 52 nädalat pärast Intrarosaga ravi, ei täheldatud histoloogilisi kõrvalekaldeid.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Intrarosaga tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

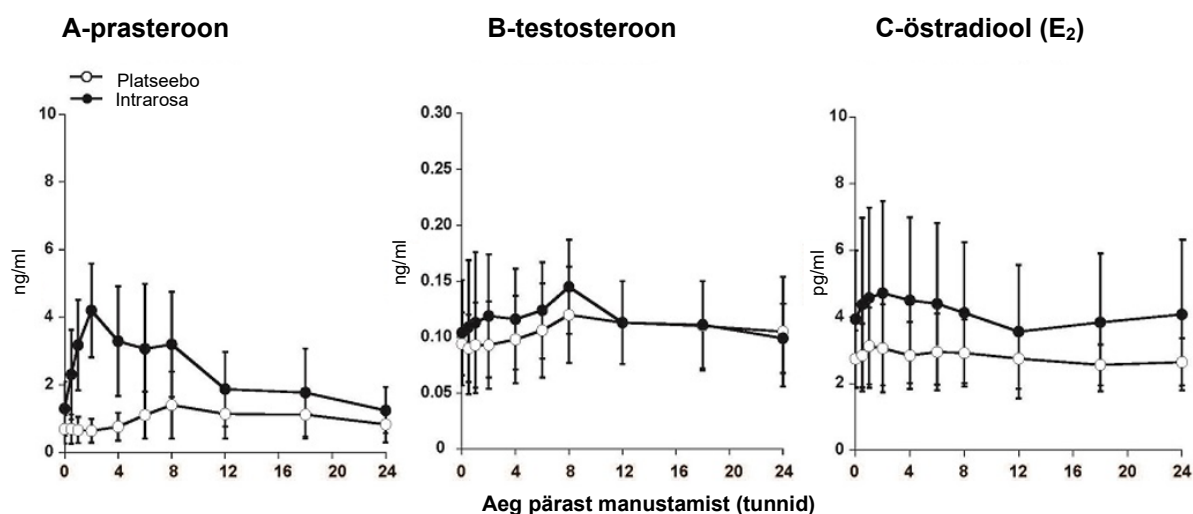
Tupe kaudu manustatav prasteroon on inaktiivne prekursor, mis siseneb tupe rakkudesse ja mis muundatakse intratsellulaarselt väikesteks rakuspetsiifilisteks östrogeeni- ja androgeenikogusteks sõltuvalt igas rakutüübis olevast ensüümitasemest. Vulvaarse ja vaginaalse atroofia sümptomeid tervendav mõju avaldub vaginaalse östrogeeni ja androgeeni retseptorite aktiveerimise kaudu.

Ühes postmenopausis naistega tehtud uuringus andis Intrarosa vaginaalsuposiidi manustamine kord ööpäevas 7 päeva jooksul tulemuseks keskmise prasterooni maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja 0-24 tunni kõveraalse pindala (AUC_{0-24}) 7. päeval vastavalt 4,4 ng/ml ja 56,2 ng h/ml, mis olid oluliselt kõrgemad kui platseeborühma kuulunud naistel (tabel 4; joonis 1). Testosterooni ja östradioli metaboliitide C_{max} ja AUC_{0-24} olid samuti pisut kõrgemad naistel, kes said Intrarosa vaginaalsuposiite, võrreldes nendega, kes said platseebot, kuid kõik jäid postmenopausis naiste normaalväärtuste piiridesse (< 10 pg östradioli/ml; $< 0,26$ ng testosterooni/ml) mõõdetuna valideeritud massispektromeetriaal põhinevate analüüsides nii uuringuproovide kui ka võrdlusväärtuste osas.

Tabel 4. Prasterooni, testosterooni ja östradiooli C_{max} ja AUC_{0-24} 7. päeval pärast platseebo või Intrarosa igapäevast manustamist (keskmine $\pm$ standardhälve)

		Platseebo (N=9)	Intrarosa (N=10)
Prasteroon	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 ($\pm 28,27$)
Testosteroon	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 ($\pm 0,94$)
Östradiool	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



Joonis 1. Prasterooni (A), testosterooni (B) ja östradiooli (C) seerumikontsentratsioonid mõõdetuna 24h jooksul 7. päeval pärast platseebo või Intrarosa igapäevast manustamist (keskmine $\pm$ standardhälve)

Jaotumine

Intravaginaalse (eksogeense) prasterooni jaotumine on peamiselt lokaalne, kuid täheldatud on mõningast süsteemse ekspositsiooni suurenemist eriti metaboliitide osas, aga normaalsete väärtuste piirides.

Biotransformatsioon

Eksogeenset prasterooni metaboliseeritakse samamoodi nagu endogeenset prasterooni. Süsteemset metabolismi ei ole selles kasutuses uuritud.

Eritumine

Süsteemset eliminatsiooni ei ole spetsiaalselt selle kasutuse jaoks uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

In vitro ja *in vivo* uuringute standardtestides ei olnud prasteroon mutageenne ega klastogeenne.

Kartsinogeense ja reproduktsiooni-/arengutoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tahke rasv (*adeps solidus*)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

Mitte lasta külmuda

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Välisest PVC- ja sisemisest LDPE-kihist koosnev blisterpakend.

LDPE-st ja 1% värvainest (titaandioksiid) valmistatud aplikaator.

28 vaginaalsuposiiti pappkarbis koos 6 aplikaatoriga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1255/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intrarosa 6,5 mg vaginaalsuposiit
prasteroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vaginaalsuposiit sisaldab 6,5 mg prasterooni.

3. ABIAINED

Tahke rasv (*adeps solidus*)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Vaginaalsuposiit

28 vaginaalsuposiiti ja 6 aplikaatorit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Vaginaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1255/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intrarosa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intrarosa 6,5 mg vaginaalsuposiit
prasteron.

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Endoceutics

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>
--

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intrarosa 6,5 mg vaginaalsuposiit
prasteroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vaginaalsuposiit sisaldab 6,5 mg prasterooni.

3. ABIAINED

Tahke rasv (*adeps solidus*)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Vaginaalsuposiit.

28 vaginaalsuposiiti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Vaginaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1255/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Intrarosa 6,5 mg vaginaalsuposiit prasteroon (prasteron.)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Intrarosa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Intrarosa kasutamist
3. Kuidas Intrarosat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Intrarosat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Intrarosa ja milleks seda kasutatakse

Intrarosa sisaldab toimeainena prasterooni.

Milleks Intrarosat kasutatakse

Intrarosat kasutatakse häbeme ja tupe limaskesta atroofia mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks postmenopausis naistel. Seda kasutatakse menopausi sümptomite, nt tupe kuivuse või ärrituse leevendamiseks. Seda põhjustab östrogeenitaseme langus, mis on menopausi järel loomulik.

Kuidas see toimib

Prasteroon parandab häbeme ja tupe limaskesta atroofia sümptomeid, asendades östrogeene, mis tekkisid naise munasarjades enne menopausi. Ravim sisestatakse tuppe, et hormoon vabaneks seal, kus vaja. See aitab leevendada ebamugavustunnet tupes.

2. Mida on vaja teada enne Intrarosa kasutamist

Hormoonasendusraviga kaasnevad riskid, millela tuleb ravi alustamise või jätkamise otsuse tegemisel arvestada.

Enneaegse (munasarjahäire või operatsiooni tõttu) menopausiga naiste ravi kogemus on piiratud. Kui teil on enneaegne menopaus, võivad hormoonasendusraviga seotud riskid olla teistsugused. Pidage nõu arstiga.

Enne kui alustate (või jätkate) hormoonasendusravi, esitab arst küsimusi teie enda ja teie pere haigusloo kohta. Arst võib otsustada teha arstliku läbivaatuse. See võib vajadusel hõlmata rindade läbivaatust ja/või sisemist uuringut.

Kui olete Intrarosaga ravi alustanud, peate käima regulaarselt arstlikus kontrollis (vähemalt iga 6 kuu järel). Nende kontrollide ajal arutage arstiga Intrarosaga jätkamisest tulenevat kasu ja riske.

Käige arsti soovitusel regulaarselt rindade sõeluuringus.

Ärge kasutage Intrarosat,

kui mõni alljärgnev väide kehtib teie kohta. Kui te ei ole mõnes allolevas punktis kindel, kõnelge enne Intrarosa tarvitamist arstiga.

- Kui teil on või on olnud **rinnavähk** või kui teil seda kahtlustatakse;
- kui teil on **östrogeenide suhtes tundlik vähk**, näiteks emakalimaskesta (endomeetriumi) vähk, või kui teil seda kahtlustatakse;
- kui teil on **seletamatu veritsus tupest**;
- kui teil on **emakalimaskesta liigne paksenemine** (endomeetriumi hüperplaasia), mida ei ravita;
- kui teil on või on olnud veenis vereklomp (tromboos), näiteks jalgades (süvaveenitromboos) või kopsudes (pulmonaalne emboolia);
- kui teil on verehüübimishäire (nt C-valgu, S-valgu või antitrombiini vaegus);
- kui teil on hiljaaegu olnud arterites olevatest verehüüvetest tingitud haigus, näiteks südameatakk, insult või stenokardia;
- kui teil on olnud **maksahaigus** ja maksa normaalne talitus ei ole taastunud;
- kui teil on harvaesinev vereprobleem nimega porfüüria, mis on pärilik;
- kui olete **allergiline prasterooni** või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes (loetletud punktis 6 „Pakendi sisu ja muu teave“).

Kui mõni neist seisunditest ilmneb esimest korda Intrarosa kasutamise ajal, lõpetage kohe ravimi kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Millal olla Intrarosaga eriti ettevaatlik

Enne ravi alustamist rääkige arstile, kas teil on esinenud mõnda järgmistest probleemidest, sest need võivad Intrarosaga ravi ajal tagasi tulla või süveneda; sel juhul peate käima sagedamini arstlikus kontrollis:

- emakafibroidid;
- emakalimaskesta kasvamine emakast välja (endometrioos) või anamneesis emakalimaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi hüperplaasia);
- suurenenud trombioht (vt „Trombid veenis (tromboos)“);
- östrogeentundliku vähi tekke suurenenud oht (nt emal, õel või vanaemal on olnud rinnavähk);
- kõrge vererõhk;
- maksahaigus, nt healoomuline maksakasvaja;
- diabeet,
- sapikivid;
- migreen või (tugevad) peavalud;
- immuunsüsteemi haigus, mis mõjutab mitmeid keha organeid (süsteemne erütematoosne luupus);
- epilepsia;
- astma;
- kuulmekilet või kuulmist mõjutav haigus (otoskleroos);
- väga suur rasvasisaldus veres (triglütseriidid);
- vedelikupeetus südame- või neeruprobleemide tõttu.

Lõpetage Intrarosa kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole

Kui täheldate hormoonasendusravi ajal järgmisi seisundeid:

- mõni punktis „Ärge võtke Intrarosat“ loetletud seisund;
- naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi); see võib olla märk maksahaigusest;
- kui jääte rasedaks;
- suur vererõhu tõus (sümptomiteks võivad olla peavalu, väsimus, pearinglus);
- migreenisarnased peavalud, mis esinevad esimest korda;
- kui täheldate tromboosi märke, nt

- jalgade valulik paistetus ja punetus;
- äkkvalu rindkeres;
- hingamisraskus;

Lisateave on punktis „Trombid veenis (tromboos)“.

Märkus. Intrarosa ei ole rasedusvastane vahend. Kui teie viimasest menstruatsioonist on möödunud vähem kui 12 kuud või kui olete alla 50 aasta vana, võite ikka veel vajada täiendavaid vahendeid rasestumise vältimiseks. Küsige nõu arstilt.

Hormoonasendusravi ja vähk

Intrarosat pole uuritud vähki põdevatel või põdenud naistel.

Emakalimaskesta liigne paksenemine (endomeetriumi hüperplaasia) ja emakalimaskesta vähk (endomeetriumi vähk)

Ainult östrogeeni sisaldavate hormoonasendusravi tablettide pikaajaline manustamine võib suurendada emakalimaskesta (endomeetriumi) vähi tekkeohtu. Intrarosa ei stimuleeri endomeetriumi, nagu näitab emakalimaskesta atroofia ilmnemine kõigil naistel, kes said kliinilistes uuringutes aasta väldanud ravi Intrarosaga.

Pole teada, kas oht esineb ka siis, kui Intrarosat tarvitatakse pikka aega (üle aasta). Samas on täheldatud, et Intrarosa imendub väga vähe verre, mistõttu täiendav progestageen ei ole vajalik.

Kui tekib veritsus või määrimine, ei ole harilikult vaja muretseda, kuid arsti juureks tuleb siiski käia. See võib viidata endomeetriumi paksenemisele.

Allpool esitatud riskid on seotud veres ringlevate hormoonasendusravi ravimitega, kuid Intrarosat kasutatakse lokaalseks raviks tupes ja see imendub verre väga vähe. On vähetõenäoline, et allpool nimetatud seisundid Intrarosaga ravi ajal halvenevad või taastuvad, kuid mure korral peate pöörduma arsti poole.

Rinnavähk

Tõendid näitavad, et östrogeeni-progestageeni kombinatsiooni ja võib-olla ka ainult östrogeeniga hormoonasendusravi suurendavad rinnavähi ohtu. Lisarisk sõltub hormoonasendusravi kestusest ja see ilmneb mõne aasta jooksul. Mõni aasta (hiljemalt 5 aastat) pärast ravi lõpetamist normaalne seisund taastub.

Kontrollige rindu regulaarselt. Pöörduge arsti poole, kui täheldate muutust, näiteks

- naha lohkuvajumist;
- muutusi rinnanibudes;
- nähtavaid või tuntavaid tükke.

Lisaks on soovitatav liituda mammograafia sõeluuringute programmiga, kui seda pakutakse.

Munasarjavähk

Munasarjavähki esineb harva, palju harvem kui rinnavähki. Ainult östrogeeni sisaldavat hormoonasendusravi seostatakse munasarjavähi veidi suurema riskiga.

Munasarjavähi risk sõltub vanusest. Näiteks 50...54-aastastel naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, diagnoositakse 5-aastase perioodi vältel munasarjavähk umbes 2 naisel 2000-st. Naistel, kes on saanud hormoonasendusravi 5 aastat, esineb umbes 3 juhtu 2000 ravisaaja kohta (st umbes 1 lisajuht).

Naistel, kes on saanud 52 nädalat 6,5 mg prasterooni, on teatatud rinna- ja munasarjavähist harva.

Hormoonasendusravi mõju südamele ja vereringele

Intrarosat ei ole uuritud naistel, kellel on anamneesis trombemboolilised haigused, kontrollimatu hüpertensioon või südamehaigus.

Trombid veenis (tromboos)

Hormoonasendusravi ajal on veenis tekkivate verehüüvete (trombide) oht umbes 1,3...3 korda suurem.

Verehüübed võivad olla tõsised ja põhjustada kopsu jõudes rinnavalgu, hingeldamist, minestamist või isegi surma.

Tõenäolisemalt saate veenitrombi vananedes ja juhul, kui mõni järgnev väide kehtib teie kohta.

Teatage arstile, kui mõni järgnev väide kehtib teie kohta:

- te ei saa raske operatsiooni, vigastuse või haiguse tõttu pikka aega kõndida (vt ka lõik 3, kui vajate operatsiooni);
- olete tugevalt ülekaaluline ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- teil on trombiprobleem, mis vajab pikaajalist ravi trombide teket ennetava ravimiga;
- kui mõnel teie sugulasel on olnud tromb jalas, kopsus või muus organis;
- teil on süsteemne erütematoosne luupus;
- teil on vähk.

Trombi nähtude kohta vt „Lõpetage Intrarosa kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole”.

Kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud ühtegi süvaveenitromboosi juhtu seoses tupesisese prasterooniga, kuid oli üks pulmonaalse embolia juhtum, mis viitab madalamale esinemissagedusele Intrarosa rühmas kui platseeborühmas.

Võrdlus

50. eluaastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, võib 5 aasta jooksul keskmiselt 4...7 naisel 1000-st tekkida veenis tromb.

Südamehaigus (südameatakk) / hüpertensioon

Ainult östrogeeniga ravi saavatel naistel ei suurene südamehaiguse tekkeoht.

Insult

Insuldioht on hormoonasendusravi saajate hulgas 1,5 korda suurem kui mittesaaajate hulgas.

Täiendavate hormoonasendusraviga seotud insuldijuhtude arv suureneb vananemisega.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud seoses Intrarosaga ühtegi insuldijuhtu.

Võrdlus

50. eluaastates naistel, kes ei saa hormoonasendusravi, võib 5 aasta jooksul keskmiselt 8 naisel 1000-st tekkida insult. 50. eluaastates naistel, kes saavad hormoonasendusravi, võib 5 aasta jooksul esineda 11 juhtu 1000 naise hulgas (st 3 lisajuhtu).

Muud seisundid

- Hormoonasendusravi ei hoia ära mälukaotust. On mõningaid tõendeid mälukaotuse ohu suurenemisest naistel, kes hakkavad saama hormoonasendusravi pärast 65. eluaastat. Küsige nõu arstilt.
- Teil võib esineda voolust tupest tahke rasva sulamise tõttu, mis lisandub ravist tingitud tupesekreedi suurenemisele. Tupevooluse korral pole vaja Intrarosaga ravi peatada.
- Intrarosa võib nõrgendada lateksist valmistatud kondome, membraane ja emakakaelakatteid.
- Kui teil on tupeinfektsioon, vajate enne Intrarosaga ravi alustamist antibiootikumikuuri.

Lapsed ja noorukid

Intrarosa on ette nähtud üksnes täiskasvanud naistele.

Muud ravimid ja Intrarosa

Teatage arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Puuduvad andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta naistel, kes saavad hormoonravi: nt androgeene, hormoonasendusravi (ainult östrogeen või koos progestageeniga).

Intrarosat ei ole soovitatav kasutada koos hormoonasendusraviga (ainult östrogeen või östrogeeni-progestageeni kombinatsioon või androgeenravi).

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Rasedus ja imetamine

Intrarosa on ette nähtud ainult postmenopausis naistele. Kui jääte rasedaks, lõpetage Intrarosa tarvitamine ja pidage nõu arstiga.

Fertiilsus

Intrarosa ei ole ette nähtud viljakas eas naistele. Eiole teada, kas ravim mõjutab viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Intrarosa ei mõjuta autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Intrarosat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst püüab teie sümptomi raviks kirjutada väikseima annuse nii lühikeseks ajaks kui vajalik. Öelge arstile, kui annus on teie jaoks liiga suur või liiga väike.

Kui palju kasutada

Manustage üks vaginaalsuposiit kord ööpäevas enne magamaminekut.

Kuidas kasutada

Sisestage vaginaalsuposiit tuppe sõrmega või pakendis oleva aplikaatori abil.

Enne kasutamist lugege infolehe lõpust tähelepanelikult juhiseid Intrarosa kasutamise kohta.

Kui kaua kasutada

Pärast ravi alustamist käige vähemalt kord iga 6 kuu järel arsti juures kontrollimas, kas on vaja Intrarosa kasutamist jätkata.

Kui te kasutate Intrarosat rohkem, kui ette nähtud

Soovitatakse tupesisest pesu.

Kui te unustate Intrarosat kasutada

Kui unustate vaginaalsuposiidi manustada, sisestage see kohe, kui meenub. Kui aga järgmise manustamiseni jääb alla 8 tunni, jätke unustatud vaginaalsuposiit vahele.

Unustatud annuse korvamiseks ärge manustage kahte vaginaalsuposiiti.

Kui vajate operatsiooni

Kui teid ootab ees operatsioon, rääkige kirurgile, et tarvitate Intrarosat. Võib-olla peate Intrarosa tarvitamise 4...6 nädalat enne operatsiooni trombiohu vähendamiseks katkestama (vt punkt 2 „Trombid veenis (tromboos)“). Küsige arstilt, millal võite Intrarosa tarvitamist jätkata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmistest haigustest teatatakse sagedamini veres ringlevaid hormoonasendusravi ravimeid tarvitavatel naistel kui hormoonasendusravi mittesaavatel naistel. Need ohud puudutavad vähem vaginaalseid östrogeenravimeetodeid:

- rinnavähk;
- munasarjavähk;
- trombid jalaveenides või kopsudes (venoosne trombemboolia);
- insult;
- võimalik mälukaotus, kui hormoonasendusravi alustatakse üle 65 aasta vanuselt.

Lisateave nende kõrvaltoimete kohta on punktis 2.

Kõige sagedasem kliiniliste uuringute ajal täheldatud kõrvaltoime oli tupevoolus. See on tõenäoliselt tingitud tahke rasva sulamisest, millele lisandub tusesekreetide hulga eeldatav suurenemine ravi tõttu. Tupevooluse korral ei ole vaja Intrarosaga ravi peatada.

Samuti on teatatud järgmistest kõrvalnähtudest:

- sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): anormaalne Pap-kaabe (enamasti ASCUS või LGSIL), kehakaalu kõikumine (suurenemine või vähenemine);
- aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): healoomulised emakakaela- või emakapolüübid, healoomulised tükid rinnanäärmes.

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati kliiniliste uuringute ajal seoses östrogeeni sisaldava hormoonasendusraviga, kuid mitte Intrarosaga:

- sapipõiehaigus;
- mitmesugused nahahaigused:
 - naha, eriti näo- ja kaelanaha värvimuutus ehk nn raseduslaigud (kloasm);
 - valulikud punakad nahasõlmed (nodoosne erüteem);
 - märklauakujuliste punetuste või haavanditega lööve (multiformne erüteem).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Intrarosat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Intrarosa sisaldab

- Toimeaine on prasteroon. Üks vaginaalsuposiit sisaldab 6,5 mg prasterooni.
- Ainus muu koostisosa on tahke rasv (*adepts solidus*).

Kuidas Intrarosa välja näeb ja pakendi sisu

Intrarosa on valge kuni määrdunudvalge sigarikujuline vaginaalsuposiit, umbes 28 mm pikk ja jämedamast otsast läbimõõduga 9 mm.

Aplikaator on valmistatud LDPE-st ja 1% värvainest (titaandioksiid).

Seda turustatakse blisterpakendites, mis sisaldavad 28 vaginaalsuposiiti ja 6 aplikaatorit.

Müügiloa hoidja

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

Theramex Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 28088080
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH
Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

España

Theramex Ireland Limited
Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.
Tél: + 33 (0) 800 100 350
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Italia

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.

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

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

dmed.fv@tecnimede.pt

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0)3330096795

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruosti

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

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

Theramex Ireland Limited

Tel/Τел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised Intrarosa kasutamise kohta

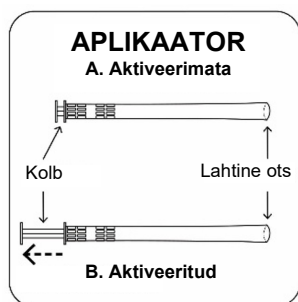
Kuidas Intrarosat kasutada

- Sisestage sõrmega või aplikaatori abil tuppe üks prasteroonisuposiit kord ööpäevas enne magamaminekut.

Enne alustamist

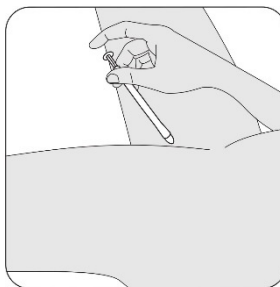
- Enne vaginaalsuposiidi ja aplikaatori käsitsemist tühjendage kusepõis ja peske käed.
- Rebige 7 vaginaalsuposiidist koosneva riba küljest üks pakitud vaginaalsuposiit.

A. Aplikaatori kasutamine



SAMM 1

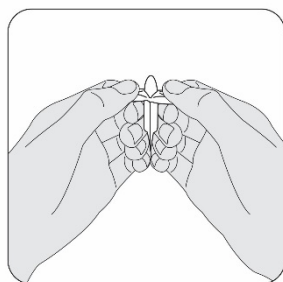
- 1A. Eemaldage pakendist üks aplikaator.
- 1B. Aplikaatori aktiveerimiseks tõmmake kolb välja, kuni see peatub. Aplikaator tuleb enne kasutamist aktiveerida. Pange aplikaator puhtale pinnale.



SAMM 5

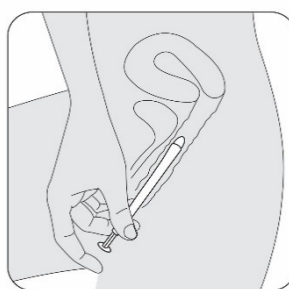
- Leidke vaginaalsuposiidi sisestamiseks kõige mugavam asend.

5a. Lamav asend

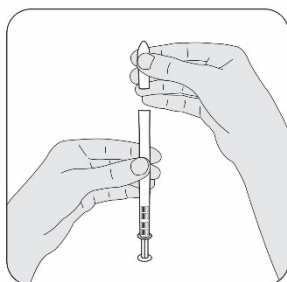


SAMM 2

- Tõmmake vaginaalsuposiidil olevad plastlapatsid aeglaselt teineteisest eemale, hoides vaginaalsuposiiti sõrmede vahel.
- Eemaldage vaginaalsuposiit ettevaatlikult plastümbrisest.
- Kui vaginaalsuposiit kukub ebasanitaarsele pinnale, võtke uus.

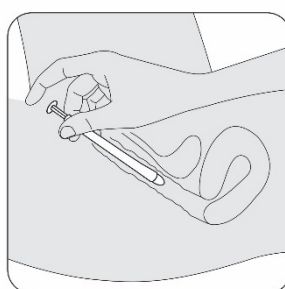


5b. Püstiasend



SAMM 3

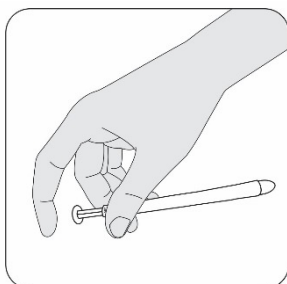
- Pistke vaginaalsuposiidi lame ots aktiveeritud aplikaatori lahtisse otsa. Nüüd olete valmis sisestama vaginaalsuposiiti tuppe.



SAMM 6

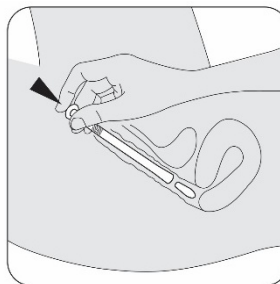
- Lükake aplikaatori suposiidiots õrnalt tuppe nii kaugele, kui see läheb.

Ärge kasutage jõudu.



SAMM 4

- Hoidke aplikaatorit pöidla ja keskmise sõrme vahel.
- Hoidke nimetissõrm vaba, et vajutada aplikaatori kolvile, kui aplikaator on tupes.



SAMM 7

- Vaginaalsuposiidi vabastamiseks vajutage nimetissõrmega aplikaatori kolvile.
- Tõmmake aplikaator välja. Peske see puhtaks või visake pärast nädalast kasutamist ära (kaasas on veel kaks aplikaatorit).
- Aplikaatori pesemiseks toimige järgmiselt:
 - võtke see osadeks;
 - loputage mõlemat osa 30 sekundit jooksva vee all;
 - kuivatage paberrätikuga ja pange uuesti kokku.hoidke puhtas kohas.

B. Sõrme kasutamine

Järgige sammus 2 esitatud juhiseid ja sisestage seejärel vaginaalsuposiit sõrme abil tuppe nii kaugele, kui see läheb. **Ärge kasutage jõudu.**

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ülalmainitud ravimi(te) mittesekkumismeetodiga kehtestatud PASS-i lõppuuringu PRACi hindamisaruannet, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Intrarosa (prasterone) eemaldatakse täiendavast jälgimisnimekirjast, kuna müügiloa tingimus on täidetud. See on seotud mittesekkuva ravimi kasutamise uuringuga PASS – Drug Utilization Study (DUS), mille eesmärk on kirjeldada Intrarosa-ravi alustavate ELi postmenopausis naiste algnäitajaid, kasutusmustreid ja hinnata, kas ELi ravimi väljakirjutajad järgivad ELi ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud vastunäidustusi.

Seetõttu jäetakse ravimi omaduste kokkuvõttest ja pakendi infolehest välja väide, et selle ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet ja see võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet, millele eelneb ümberpööratud võrdkõlgne must kolmnurk.

Lisaks kasutas müügiloa hoidja võimalust teha muudatus kohalike esindajate nimekirjas.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Eespool nimetatud ravimi(te) uuringu tulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe on muutumatu, arvestades kavandatud muudatusi. tooteteabe juurde.

Inimravimite komitee on seisukohal, et eespool nimetatud ravimi müügiloa tingimusi tuleks muuta.