

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Intrarosa 6,5 mg vagitoriji

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan vagitorij sadrži 6,5 mg prasterona (prasterone).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Vagitorij

Bijeli do gotovo bijeli vagitorij oblika metka približne duljine 28 mm i promjera 9 mm na najširem kraju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Intrarosa indiciran je za liječenje vulvarne i vaginalne atrofije u žena u postmenopauzi s umjerenim do teškim simptomima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 6,5 mg prasterona (jedan vagitorij) jednom dnevno, prije spavanja.

Lijek Intrarosa treba primjenjivati za liječenje postmenopauzalnih simptoma samo ako se radi o simptomima koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima potrebno je provesti pažljivu procjenu rizika i koristi svakih 6 mjeseci. Primjenu lijeka Intrarosa treba nastaviti samo ako koristi nadmašuju rizike.

U slučaju da bolesnica zaboravi dozu, treba je primijeniti čim se sjeti. Međutim, ako sljedeću dozu treba primijeniti za manje od 8 sati, bolesnica treba preskočiti zaboravljeni vagitorij. Ne smiju se primijeniti dva vagitorija kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.

Posebne populacije

Starije bolesnice

Prilagodba doze nije potrebna u starijih bolesnica.

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre

Budući da lijek Intrarosa djeluje lokalno u rodnici, prilagodba doze nije potrebna u žena u postmenopauzi s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre ili nekom drugom sistemskom anomalijom ili bolesti.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Intrarosa u ženske djece bilo koje dobne skupine za indikaciju vulvarne i vaginalne atrofije prouzročene menopauzom.

Način primjene

Vaginalna primjena

Lijek Intrarosa može se umetnuti u rodnicu prstom ili pomoću aplikatora koji se isporučuje u pakiranju.

Vagitorij treba umetnuti u rodnicu što dublje bez primjene sile.

Ako se umeće pomoću aplikatora, treba učiniti sljedeće:

1. Treba aktivirati aplikator (povlačenjem klipa) prije upotrebe.
2. Ravni kraj vagitorija treba staviti u otvoreni kraj aktiviranog aplikatora.
3. Aplikator treba umetnuti u rodnicu što dublje bez primjene sile.
4. Treba pritisnuti klip aplikatora da bi se vagitorij otpustio.
5. Aplikator tada treba izvući i rastaviti. Dva dijela aplikatora treba ispirati 30 sekundi vodom iz slavine, a zatim ih treba obrisati papirnatim ručnikom i ponovno sastaviti. Aplikator treba držati na čistom mjestu do sljedeće upotrebe.
6. Svaki aplikator treba baciti nakon jednog tjedna upotrebe (priložena su dva dodatna aplikatora).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Genitalno krvarenje nepoznatog uzroka;
- Ustanovljeni rak dojke, rak dojke u prošlosti, sumnja na rak dojke;
- Ustanovljeni zloćudni tumori ovisni o estrogenu (npr. rak endometrija) ili sumnja na njih;
- Neliječena hiperplazija endometrija;
- Akutna bolest jetre ili povijest bolesti jetre dok god pretrage funkcije jetre ne pokazuju normalne vrijednosti;
- Prijašnja ili postojeća venska tromboembolija (VTE) (tromboza dubokih vena, plućna embolija);
- Ustanovljeni trombofilni poremećaji (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4);
- Aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda);
- Porfirija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek Intrarosa za liječenje postmenopauzalnih simptoma treba primjenjivati samo ako se radi o simptomima koji nepovoljno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima potrebno je provesti pažljivu procjenu rizika i koristi svakih 6 mjeseci. Primjenu lijeka Intrarosa treba nastaviti nakon savjetovanja s liječnikom samo ako koristi nadmašuju rizike.

Liječnički pregled/praćenje

Prije početka primjene lijeka Intrarosa treba procijeniti ukupnu osobnu i obiteljsku povijest bolesti. Pri fizikalnom pregledu (uključujući pregled zdjelice i dojki) u obzir treba uzeti povijest bolesti, kontraindikacije te posebna upozorenja i mjere opreza za upotrebu u skladu s odlukom liječnika. Tijekom liječenja preporučuju se povremeni pregledi čija se učestalost i vrsta prilagođavaju pojedinoj ženi. Ženama treba reći koje promjene na dojkama trebaju prijaviti liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući Papa test i mjerenja krvnog tlaka, treba provoditi u skladu s trenutačno prihvaćenom praksom za probir, prilagođenom kliničkim potrebama pojedinca.

Stanja koja zahtijevaju nadzor

- Ako je bilo koje stanje u nastavku trenutno prisutno, prethodno se pojavilo i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodne hormonske terapije, bolesnicu treba pomno nadzirati. U obzir treba uzeti da se ta stanja mogu vratiti ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Intrarosa, a posebno:
 - leiomiomi (fibroidi maternice) ili endometrioza
 - čimbenici rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
 - čimbenici rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. rak dojke kod srodnika prvog stupnja
 - hipertenzija
 - poremećaji jetre (npr. adenom jetre)
 - dijabetes melitus s vaskularnim komplikacijama ili bez njih
 - kolelitijaza
 - migrena ili (jaka) glavobolja
 - sistemski eritemski lupus
 - hiperplazija endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
 - epilepsija
 - astma
 - otoskleroza

Razlozi za hitno prekidanje liječenja

Liječenje treba prekinuti ako se otkrije kontraindikacija, kao i u sljedećim slučajevima:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajno povećanje krvnog tlaka
- novi nastup glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća.

Hiperplazija i karcinom endometrija

- Estrogen je metabolit prasterona. U žena s netaknutom maternicom povećava se rizik od hiperplazije i karcinoma endometrija pri dugotrajnoj primjeni egzogenih estrogena. U žena koje su primale terapiju 52 tjedna tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježeni slučajevi hiperplazije endometrija. Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s hiperplazijom endometrija.
- Ne preporučuje se dodavanje progestagena estrogenskim lijekovima za vaginalnu primjenu kod kojih sustavna izloženost estrogenu ostaje u normalnom rasponu za postmenopauzu.
- Endometrijska sigurnost pri dugotrajnoj lokalnoj vaginalnoj primjeni prasterona nije ispitivana dulje od jedne godine. Ako se liječenje ponavlja, potrebna je ponovna procjena barem jednom godišnje.
- Ako se u bilo kojem trenutku liječenja pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje, treba istražiti njegov uzrok, što može uključivati biopsiju endometrija kojom se isključuje zloćudna promjena endometrija.
- Neoponirana stimulacija estrogenom može dovesti do premalignih ili malignih promjena u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni ovog lijeka u žena koje su podvrgnute histerektomiji zbog endometrioze, posebno ako imaju rezidualnu endometriozu jer intravaginalni prasteron nije ispitivan u žena s endometriozom.

*Prasteron se metabolizira u estrogene spojeve. Sljedeći rizici povezuju se sa **sistemskim** hormonskim nadomjesnim liječenjem (HNL) te se u manjoj mjeri odnose na estrogenske lijekove za vaginalnu primjenu kod kojih sustavna izloženost estrogenu ostaje u normalnom rasponu za postmenopauzu. Međutim, treba ih uzeti u obzir pri dugotrajnoj ili ponovljenoj primjeni ovog lijeka.*

Rak dojke

Sveukupni dokazi ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje uzimaju sistemsko HNL koje sadrži kombinaciju estrogena i progestagena, i moguće kod onih koje uzimaju sistemsko HNL koje sadrži samo estrogen, što ovisi o trajanju uzimanja HNL-a. Povećani rizik postaje vidljiv nakon

nekoliko godina liječenja, no vraća se na osnovne vrijednosti u roku od nekoliko (najviše pet) godina nakon prekida liječenja.

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s aktivnim ili prethodnim rakom dojke. Zabilježen je jedan slučaj raka dojke u 52. tjednu na uzorku od 1196 žena u kojih je primjenjivana doza od 6,5 mg, što je ispod stope incidencije zabilježene u populaciji zdravih žena iste dobi.

Rak jajnika

Rak jajnika mnogo je rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi iz opsežne metaanalize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje primaju sistemsko hormonsko nadomjesno liječenje koje sadrži samo estrogen. Taj rizik postaje vidljiv unutar 5 godina liječenja te se smanjuje s vremenom nakon prekida liječenja.

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s aktivnim ili prethodnim rakom jajnika. Prijavljen je jedan slučaj raka jajnika na uzorku od 1196 žena u kojih je primjenjivana doza od 6,5 mg, što je iznad stope incidencije zabilježene u populaciji zdravih žena iste dobi. Napomena: u navedenom slučaju, rak je bio prisutan prije početka liječenja te je postojala mutacija gena BRCA1.

Abnormalni nalazi Papa testa

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s abnormalnim nalazima Papa testa (atipične pločaste stanice neodređenog značenja (engl. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, ASCUS)) ili još gorim nalazima. U žena koje su primale dozu od 6,5 mg (često) su primijećeni slučajevi abnormalnih nalaza Papa testa koji odgovaraju nalazu ASCUS ili skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (engl. *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, LSIL).

Venska tromboembolija

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s postojećom ili prethodnom venskom tromboembolijom.

- **Sistemska** HNL povezano je s 1,3 do 3 puta većim rizikom od razvoja VTE, tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini HNL-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).
- Bolesnice s ustanovljenim trombofilnim stanjima imaju povećani rizik od venske tromboembolije, a HNL može povećati taj rizik. Stoga je HNL kontraindiciran u tih bolesnica (vidjeti dio 4.3).
- Opće prepoznati čimbenici rizika za vensku tromboemboliju uključuju primjenu estrogena, stariju dob, veliki kirurški zahvat, produljenu imobilizaciju, pretilost (BMI > 30 kg/m²), razdoblje trudnoće/nakon porođaja, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak. Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena u venskoj tromboemboliji.
Kao i kod svih postoperativnih bolesnika, nakon kirurškog zahvata treba razmotriti profilaktičke mjere za sprječavanje venske tromboembolije. Ako nakon elektivnog kirurškog zahvata slijedi produljena imobilizacija, preporučuje se privremeni prekid HNL-a 4 do 6 tjedana prije zahvata. Liječenje se ne smije ponovno uvoditi sve dok bolesnica ne bude potpuno pokretna.
- U žena koje nemaju osobnu povijest venske tromboembolije, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je bolovao od tromboze u mlađoj dobi, moguće je napraviti probir, ali samo nakon pažljivog savjetovanja o njegovim ograničenjima (samo mali udio trombofilnih poremećaja otkrije se probirom).
Ako se otkrije trombofilni poremećaj koji se povezuje s trombozom u članova obitelji ili je poremećaj „težak“ (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija poremećaja), HNL je kontraindiciran.
- Za žene u kojih se već primjenjuje kronična antikoagulantna terapija treba pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi primjene HNL-a.
- Ako se nakon uvođenja liječenja razvije VTE, liječenje lijekom Intrarosa treba prekinuti. Bolesnice treba savjetovati da se obrate svojim liječnicima čim primijete moguće simptome tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježen je jedan slučaj plućne embolije u skupini koja je primala dozu od 6,5 mg i jedan slučaj plućne embolije u skupini koja je primala placebo.

Bolest koronarnih arterija / hipertenzija

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s nekontroliranom hipertenzijom (krvni tlak veći od 140/90 mmHg) i kardiovaskularnom bolesti. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su manje česti slučajevi hipertenzije, a u obje skupine primijećene su slične stope incidencije (6,5 mg prasterona i placebo). U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj bolesti koronarnih arterija.

Ishemijski moždani udar

Sistemska liječenje samo estrogenima povezuje se s do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik ne mijenja se ovisno o dobi ili vremenu proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara uvelike ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primaju HNL povećavat će se s godinama (vidjeti dio 4.8). Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s postojećom ili prethodnom arterijskom tromboembolijskom bolešću. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj arterijske tromboembolijske bolesti.

Druga stanja primijećena tijekom HNL-a

- Estrogeni mogu prouzročiti zadržavanje tekućine. Stoga treba pomno nadzirati bolesnice sa srčanim ili bubrežnim poremećajima.
- Žene s već postojećom hipertrigliceridemijom treba pomno nadzirati tijekom nadomjesnog liječenja estrogenom ili HNL-a jer je u rijetkim slučajevima prilikom liječenja estrogenom u tom stanju zabilježeno veliko povećanje triglicerida u plazmi koje dovodi do pankreatitisa.
- Estrogeni povećavaju globulin koji veže tiroksin (TBG), što dovodi do povišenih ukupnih cirkulirajućih hormona štitnjače, što se mjeri jodom vezanim na proteine (PBI), razinom T4 (mjereno metodom kolone ili radioimunotestom) ili razinom T3 (mjereno radioimunotestom). Smanjuje se vezivanje hormona T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnih hormona T4 i T3 su nepromijenjene. Razine drugih vezujućih proteina mogu biti povišene u serumu, tj. globulina koji veže kortikosteroide (CBG), globulina koji veže spolne hormone (SHBG) što dovodi do povećanja cirkulirajućih kortikosteroida i spolnih steroida. Koncentracije slobodnog ili biološki aktivnog hormona su nepromijenjene. Moguće je povećanje razine drugih proteina u plazmi (angiotenzinogen/supstrat renina, alfa-I-antitripsin, ceruloplazmin).
- Primjenom HNL-a ne poboljšava se kognitivna funkcija. Postoje određeni dokazi o povećanom riziku od vjerojatne demencije u žena koje počnu primjenjivati stalno kombinirano ili samo estrogensko HNL nakon 65. godine.

Nijedno od tih stanja nije primijećeno tijekom primjene lijeka Intrarosa u kliničkim ispitivanjima. Žene s vaginalnom infekcijom treba liječiti odgovarajućom antimikrobnom terapijom prije početka primjene lijeka Intrarosa.

Zbog topljenja tvrdih masti u podlozi vagitorija, uz očekivano povećanje vaginalne sekrecije tijekom terapije, može doći do vaginalnog iscjeka, no to ne zahtijeva prekid liječenja lijekom Intrarosa (vidjeti dio 4.8).

Mora se izbjegavati primjenu lijeka Intrarosa u kombinaciji s kondomima, dijafragmama ili cervikalnim kapicama od lateksa jer priprava može oštetiti gumu.

Intrarosa nije ispitivana u žena koje trenutačno primaju hormonsku terapiju: HNL (samo estrogenima ili kombinacije estrogena s progestagenima) ili androgensko liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena sa sistemskim HNL-om (samo estrogensko ili kombinirano estrogensko-progestagensko ili androgensko liječenje) ili vaginalnim estrogenima nije ispitana te se stoga ne preporučuje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Intrarosa nije indiciran u žena reproduktivne dobi prije menopauze, uključujući trudnice.

Ako dođe do trudnoće tijekom primjene lijeka Intrarosa, liječenje treba odmah prekinuti. Nema podataka o primjeni lijeka Intrarosa u trudnica.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik u ljudi nije poznat.

Dojenje

Lijek Intrarosa nije indiciran tijekom dojenja.

Plodnost

Lijek Intrarosa nije indiciran u žena reproduktivne dobi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Intrarosa ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježena nuspojava je vaginalni iscjedak. Uzrokovan je topljenjem tvrdih masti koje se koriste kao podloga za vagitorij, uz očekivano povećanje vaginalne sekrecije zbog liječenja. Ako dođe do pojave vaginalnog iscjetka, ne treba prekidati primjenu lijeka Intrarosa (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave primijećene pri primjeni vagitorija od 6,5 mg prasterona u kliničkim ispitivanjima navedene su u tablici 1. u nastavku.

Tablica 1.: Nuspojave primijećene pri primjeni vagitorija od 6,5 mg prasterona u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Iscjedak na mjestu primjene	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Abnormalni nalaz Papa testa (većinom ASCUS ili LGSIL)	Polipi na cerviksu/maternici Kvržica na dojci (dobroćudna)
Pretrage	Oscilacije tjelesne težine	-

Rizik od raka dojke

- Zabilježen je do 2 puta veći rizik od raka dojke u žena koje su primale kombiniranu estrogensku-progestagensku terapiju više od 5 godina.
- Svaki povećani rizik u žena koje su primale samo estrogensku terapiju znatno je niži od onoga primijećenog u žena koje su primale kombiniranu estrogensku-progestagensku terapiju.
- Razina rizika ovisi o trajanju terapije (vidjeti dio 4.4).
- Navedeni su rezultati najvećeg randomiziranog placebo kontroliranog ispitivanja (WHI ispitivanje) i najvećeg epidemiološkog ispitivanja (MWS).

Ispitivanje na milijun žena (engl. *Million Women study*, MWS) – procijenjeni dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina liječenja

Dobna skupina (godine)	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje nikada nisu primale HNL tijekom 5 godina*1	Omjer rizika i 95 % CI#	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su primale HNL tijekom 5 godina (95 % CI)
HNL koji sadrži samo estrogen			
50-65	9-12	1,2	1 – 2 (0 – 3)

Omjer ukupnog rizika. Omjer rizika nije stalan, već će se povećavati s trajanjem liječenja

Napomena: Budući da se osnovna incidencija raka dojke razlikuje među zemljama EU-a, broj dodatnih slučajeva raka dojke također će se proporcionalno mijenjati.

Američka WHI ispitivanja – dodatni rizik od raka dojke nakon 5 godina liječenja

Dobna skupina (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su primale HNL tijekom 5 godina (95 % CI)
Samo konjugirani konjski estrogen (KKE)			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Rak jajnika

Primjena HNL-a koji sadrže samo estrogene ili kombinaciju estrogena i progestagena povezana je s blago povećanim rizikom od dijagnoze raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološka ispitivanja zabilježila je povećani rizik od raka jajnika u žena koje trenutačno primaju HNL u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primale HNL (RR 1,43, 95 % CI 1,31 – 1,56). Kod žena u dobi od 50 do 54 godine koje su 5 godina primale HNL, to daje otprilike 1 dodatni slučaj na 2000 korisnica. Kod žena u dobi od 50 do 54 godine koje nisu primale HNL, u otprilike 2 od 2000 žena dijagnosticirat će se rak jajnika tijekom razdoblja od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

HNL je povezan s 1,3 do 3 puta većim relativnim rizikom od razvoja VTE, tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je u prvoj godini primjene hormonske terapije (vidjeti dio 4.4). Navedeni su rezultati WHI ispitivanja:

WHI ispitivanja – dodatni rizik od venske tromboembolije tijekom 5 godina liječenja

Dobna skupina (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje primaju HNL
Lijekovi za oralnu primjenu koji sadrže samo estrogen*3			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

1 *Izračunato prema osnovnim vrijednostima stopa incidencije u razvijenim zemljama

2 *WHI ispitivanje u žena bez maternice u kojih nije zabilježeno povećanje rizika od raka dojke

3 *Ispitivanje na ženama bez maternice

Rizik od bolesti koronarnih arterija

- Rizik od bolesti koronarnih arterija blago je povećan u žena koje primaju HNL koje sadrži kombinaciju estrogena i progestagena u dobi iznad 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Rizik od ishemijskog moždanog udara

- Upotreba terapije koja sadrži samo estrogen i terapije koja sadrži kombinaciju estrogena i progestagena povezana je s do 1,5 puta većim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara ne povećava se tijekom primjene HNL-a.
- Taj relativni rizik ne ovisi o dobi ni o trajanju terapije, ali budući da osnovni rizik uvelike ovisi o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primaju HNL povećavat će se s godinama, vidjeti dio 4.4.

Kombinirana WHI ispitivanja – dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara*4 tijekom 5 godina terapije

Dobna skupina (godine)	Incidencija na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 žena koje su primale HNL tijekom 5 godina
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

Zabilježene su i druge nuspojave povezane s liječenjem estrogenima/progestagenima:

- Bolest žučnog mjehura.
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura.
- Vjerojatna demencija u dobi iznad 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje stalno praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, preporučuje se vaginalno tuširanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, ATK oznaka: G03XX01.

Mehanizam djelovanja

Lijek Intrarosa sadrži djelatnu tvar prasteron, tj. dehidroepiandrosteron (DHEA), koji je biokemijski i biološki jednak endogenom humanom DHEA, prekursorskom steroidu koji je sam neaktivan te se pretvara u estrogene i androgene. Intrarosa se stoga razlikuje od pripravaka koji sadrže estrogen jer isporučuje i androgene metabolite.

4 *nije napravljena diferencijacija između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara

Primijećeno je povećanje broja superficijalnih i intermedijarnih stanica te smanjenje broja parabazalnih stanica u vaginalnoj sluznici uzrokovano estrogenom. Nadalje, vaginalna pH vrijednost smanjila se do normalnih vrijednosti i na taj način olakšala razvoj normalne bakterijske flore.

Klinička djelotvornost

Fiziološki odgovori (objektivne mjere)

Podaci o djelotvornosti dobiveni su iz dva američka i kanadska randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična, pivotalna ispitivanja faze III (ERC-231/1. ispitivanje i ERC-238/2. ispitivanje) provedena na ženama u postmenopauzi u dobi od 40 do 80 godina (prosječna dob = 58,6 godina u 1. ispitivanju i 59,5 godina u 2. ispitivanju) s vulvarnom i vaginalnom atrofijom (VVA). Na početku ispitivanja žene su imale $\leq 5,0$ % superficijalnih stanica u vaginalnom razmazu, vaginalnu pH vrijednost $> 5,0$, kao i dispareuniju (umjerenu do tešku) kao najgori simptom (engl. *most bothersome symptom*, MBS) vulvarne i vaginalne atrofije. Nakon 12 tjedana svakodnevne primjene vagitorija od 6,5 mg prasterona (n=81 u 1. ispitivanju i n=325 u 2. ispitivanju), zabilježeno je značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=77 u 1. ispitivanju i n=157 u 2. ispitivanju) u oba ispitivanja za 3 ko-primarne mjere ishoda, odnosno došlo je do povećanja postotka superficijalnih stanica ($p<0,0001$), smanjenja postotka parabazalnih stanica ($p<0,0001$) te smanjenja vaginalne pH vrijednosti ($p<0,0001$).

Simptomi (subjektivne mjere)

MBS dispareunija (ko-primarna mjera ishoda) procijenjena je na početku ispitivanja i nakon 12 tjedana, pri čemu je težina ocijenjena na sljedeći način: Ništa=0, Blaga=1, Umjerena=2, Teška=3. U tablici 2. pokazuje se prosječna promjena u ocjeni težine za MBS dispareuniju nakon 12 tjedana, uz povezani statistički test razlike u odnosu na placebo u 1. ispitivanju (ERC-231) i 2. ispitivanju (ERC-238).

Tablica 2.: Primarna analiza djelotvornosti – promjena od početka ispitivanja do 12. tjedna za najgori simptom, dispareuniju (populacija predviđena za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT); zadnje opažanje preneseno dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF))

Ispitivanje	Dispareunija		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-vrijednost
Ispitivanje 1.	-1,27	-0,87	0,0132
Ispitivanje 2.	-1,42	-1,06	0,0002

U tablici 3. prikazuje se postotak ispitanica koje su prijavile promjenu u pogledu najgoreg simptoma dispareunije od početka ispitivanja do 12. tjedna. „Poboljšanje” je definirano kao smanjenje ocjene težine za 1 ili više. „Olakšanje” je definirano kao nedostatak simptoma ili samo blagi simptomi u 12. tjednu. „Značajno poboljšanje” ograničeno je na bolesnice koje su imale umjerene ili teške najgore simptome (MBS) na početku ispitivanja i oni su se promijenili iz teških u blage, ili iz teških ili umjerenih simptoma do nikakvih simptoma.

Tablica 3.: Postotak bolesnica s poboljšanjem, olakšanjem ili značajnim poboljšanjem najgoreg simptoma (MBS) dispareunije nakon 12. tjedana primanja lijeka Intrarosa u odnosu na placebo (ITT, LOCF)

	Poboljšanje		Olakšanje		Značajno poboljšanje	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Ispitivanje 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 %
Ispitivanje 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 %

Klinička sigurnost

Osim dva glavna klinička ispitivanja faze III u trajanju od 12 tjedana, podaci o sigurnosti primjene lijeka Intrarosa dobiveni su i iz jednog jednogodišnjeg nekomparativnog otvorenog ispitivanja sigurnosti primjene.

Zabilježeni su slučajevi raka dojke i jajnika u žena koje su primale 6,5 mg prasterona tijekom 52 tjedna (vidjeti dio 4.4).

U žena koje su primale lijek Intrarosa tijekom 52 tjedna (vidjeti dio 4.4) zabilježeni su česti slučajevi abnormalnih nalaza Papa testa koji se odnose na ASCUS ili LSIL.

Sigurnost s obzirom na endometriju

U 389 procjenjivih biopsija endometrija na kraju ispitivanja koje su provedene nakon 52 tjedna liječenja lijekom Intrarosa nisu pronađene histološke abnormalnosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Intrarosa u svim podskupinama pedijatrijske populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

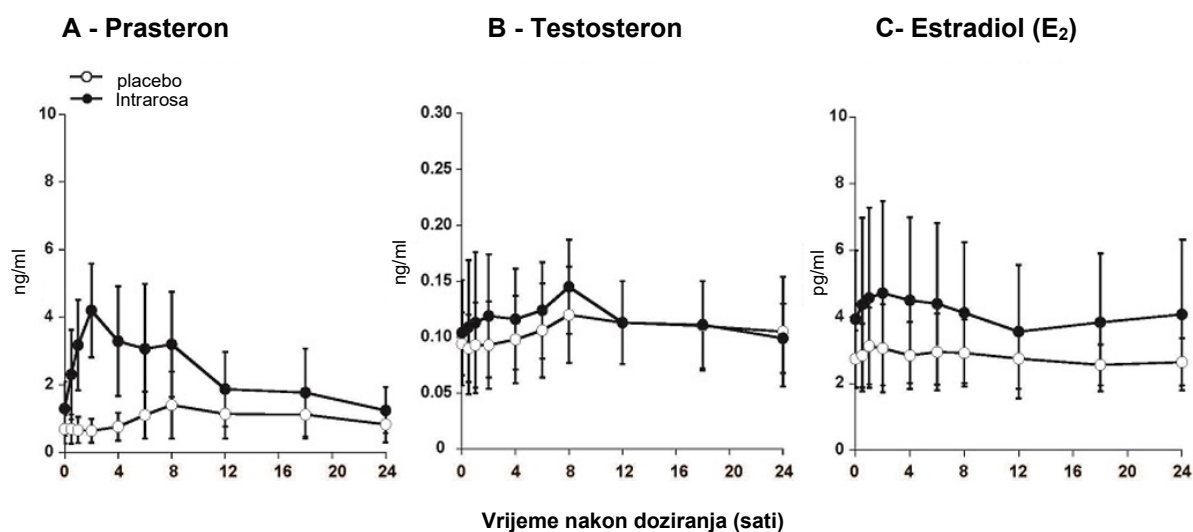
Prasteron koji se primjenjuje u rodnicima neaktivni je prekursor koji ulazi u vaginalne stanice i unutar stanice se pretvara u male količine estrogena i androgena specifične za stanicu, ovisno o razini enzima koji se eksprimira u svakoj vrsti stanice. Blagotvorni učinci na simptome i znakove vulvarne i vaginalne atrofije ostvaruju se aktivacijom vaginalnih estrogenskih i androgenih receptora.

U ispitivanju u kojem su sudjelovale žene u postmenopauzi, primjena Intrarosa vagitorija jednom dnevno tijekom 7 dana sedmog je dana dovela do prosječne vrijednosti C_{max} prasterona od 4,4 ng/mL i prosječne vrijednosti površine ispod krivulje (AUC_{0-24}) od 56,2 ng h/mL. Te su vrijednosti bile značajno više od onih u skupini koja je primala placebo (tablica 4., slika 1.). C_{max} i AUC_{0-24} metabolita testosterona i estradiola također su bile blago više u žena liječenih Intrarosa vagitorijima u usporedbi sa ženama koje su primale placebo, no sve su ostale u okviru normalnih vrijednosti žena u postmenopauzi (< 10 pg estradiol/mL; $< 0,26$ ng testosteron/mL) prema mjerenjima validiranih testova temeljenih na masenoj spektrometriji i za uzroke iz ispitivanja i referentne vrijednosti.

Tablica 4.: $C_{\max}$ i AUC_{0-24} za prasteron, testosteron i estradiol 7. dana nakon svakodnevne primjene placeba ili lijeka Intrarosa (srednja vrijednosti $\pm$ 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)
Estradiol	$C_{\max}$ (pg/mL)	3,33 ($\pm$ 1,31)	5,04 ($\pm$ 2,68)
	AUC_{0-24} (pg·h/mL)	66,49 ($\pm$ 20,70)	96,93 ($\pm$ 52,06)

¹: N = 8



Slika 1.: Koncentracije prasterona (A), testosterona (B) i estradiola (C) u serumu mjereno tijekom razdoblja od 24 sata na 7. dan nakon svakodnevne primjene placeba ili lijeka Intrarosa (srednja vrijednost $\pm$ SD)

Distribucija

Distribucija intravaginalnog (egzogenog) prasterona uglavnom je lokalna, ali zabilježeno je blago povećanje sistemske izloženosti, posebno za metabolite, no u okviru normalnih vrijednosti.

Biotransformacija

Egzogeni prasteron metabolizira se na isti način kao i endogeni prasteron. Sistemske metabolizam nije ispitivan za ovu primjenu.

Eliminacija

Sistemska eliminacija nije ispitivana za ovu primjenu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prasteron nije bio mutagen ni klastogen u standardnom skupu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

tvrda mast (*adeps solidus*)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister koji se sastoji od vanjskog PVC sloja i unutrašnjeg LDPE sloja.

Aplikator se sastoji od LDPE-a i 1 % bojila (titanijev dioksid).

28 vagitorija pakirano je u kutiju sa 6 aplikatora.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1255/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Intrarosa 6,5 mg vagitoriji
prasteron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan vagitorij sadrži 6,5 mg prasterona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

tvrda mast (*adeps solidus*)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Vagitoriji

28 vagitorija i 6 aplikatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

U rodnicu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1255/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Intrarosa

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Intrarosa 6,5 mg vagitoriji
prasterone

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Endoceutics

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Intrarosa 6,5 mg vagitoriji
prasteron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan vagitorij sadrži 6,5 mg prasterona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

tvrda mast (*adepts solidus*)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Vagitoriji
28 vagitorija

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
U rodnicu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1255/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Intrarosa 6,5 mg vagitoriji prasteron (prasterone)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Intrarosa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Intrarosa
3. Kako primjenjivati lijek Intrarosa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Intrarosa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Intrarosa i za što se koristi

Intrarosa sadrži djelatnu tvar prasteron.

Za što se Intrarosa koristi

Intrarosa se koristi za liječenje žena u postmenopauzi koje imaju umjerene do teške simptome vulvarne i vaginalne atrofije. Koristi se za ublažavanje menopauzalnih simptoma u rodnici, kao što su suhoća i nadraženost. Uzrokuje ih smanjenje razine estrogena u tijelu. To je prirodna pojava nakon menopauze.

Kako Intrarosa djeluje

Prasteron ublažava simptome i znakove vulvarne i vaginalne atrofije nadomještanjem estrogena koje prije menopauze normalno proizvode jajnici. Umeće se u rodnicu tako da se hormon otpušta gdje je potrebno. To može ublažiti simptome nelagode u rodnici.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Intrarosa

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) nosi rizike koje treba uzeti u obzir prilikom odlučivanja o njegovu uvođenju ili nastavku uzimanja.

Iskustvo u liječenju žena s prijevremenom menopauzom (zbog zatajenja ili operacije jajnika) je ograničeno. Ako imate prijevremenu menopauzu, rizici od primjene hormonskog nadomjesnog liječenja mogu se razlikovati. Obratite se svom liječniku.

Prije nego što započnete (ili ponovno počnete) hormonsko nadomjesno liječenje, liječnik će Vas pitati o Vašoj i obiteljskoj povijesti bolesti. Liječnik može napraviti fizikalni pregled. Prema potrebi to može uključivati pregled dojki i/ili internistički pregled.

Nakon što počnete primjenjivati lijek Intrarosa, trebate posjećivati liječnika radi redovitih pregleda (barem svakih 6 mjeseci). Tijekom tih pregleda razgovarajte s liječnikom o koristima i rizicima nastavka primjene lijeka Intrarosa.

Redovito pregledavajte dojke, kao što će Vas uputiti liječnik.

Nemojte uzimati lijek Intrarosa

ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas. Ako niste sigurni u nešto od navedenog, savjetujte se s liječnikom prije primjene lijeka Intrarosa,

- ako imate ili ste imali **rak dojke** ili ako postoji sumnja da ga imate;
- ako imate **rak osjetljiv na estrogene**, na primjer rak sluznice maternice (endometrija) ili ako postoji sumnja da ga imate;
- ako imate bilo kakvo **neobjašnjivo krvarenje iz rodnice**;
- ako imate **prekomjerno zadebljanje sluznice maternice** (hiperplazija endometrija) koje se ne liječi;
- ako imate ili ste imali krvni ugrušak u veni (tromboza), na primjer u nogama (duboka venska tromboza) ili u plućima (plućna embolija);
- ako imate poremećaj zgrušavanja krvi (na primjer nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina);
- ako imate ili ste nedavno imali bolest prouzročenu krvnim ugrušcima u arterijama, na primjer srčani udar, moždani udar ili angina pectoris;
- ako imate ili ste imali **bolest jetre** i vrijednosti funkcije jetre se još nisu vratile na normalu;
- ako imate rijedak poremećaj krvi pod nazivom „porfirija“ koji se prenosi u obitelji (nasljedan je);
- ako ste **alergični na prasteron** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6., „Sadržaj pakiranja i druge informacije“).

Ako se bilo koje od prethodno navedenih stanja prvi put pojavi tijekom primjene lijeka Intrarosa, odmah ga prestanite primjenjivati i obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Kada je potreban poseban oprez pri primjeni lijeka Intrarosa

Prije nego što počnete primjenjivati lijek, recite svom liječniku ako ste ikada imali neku od sljedećih poteškoća, jer se one mogu ponovno pojaviti ili pogoršati tijekom primjene lijeka Intrarosa. U tom slučaju, trebate češće ići liječniku na preglede:

- fibroidi u maternici,
- rast tkiva sluznice maternice izvan maternice (endometrioza) ili povijest prekomjernog rasta sluznice maternice (hiperplazija endometrija),
- povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka (pogledajte „Krvni ugrušci u veni (tromboza)“),
- povećani rizik od nastanka raka osjetljivog na estrogene (ako je Vaša majka, sestra ili baka imala rak dojke),
- visok krvni tlak,
- poremećaj jetre, kao što je dobroćudni tumor jetre,
- šećerna bolest,
- žučni kamenci,
- migrena ili (jake) glavobolje,
- bolest imunosnog sustava koja utječe na mnoge organe u tijelu (sistemski eritemski lupus, SLE),
- epilepsija,
- astma,
- bolest koja utječe na bubniće uha i sluh (otoskleroza),
- vrlo visoka razina masnoća u krvi (triglicerida),
- zadržavanje tekućine zbog srčanih ili bubrežnih problema.

Prekid primjene lijeka Intrarosa i hitan posjet liječniku

Ako primijetite bilo što od sljedećeg pri primjeni HNL-a:

- bilo koje stanje navedeno u dijelu „Nemojte uzimati lijek Intrarosa“,
- žutu boju kože ili bjeloočnica (žutica). To mogu biti znakovi bolesti jetre,
- ako postanete trudni,
- ako se krvni tlak znatno povisi (simptomi mogu uključivati glavobolju, umor, omaglicu),
- glavobolje nalik na migrene koje se događaju prvi put,
- ako primijetite znakove krvnih ugrušaka, na primjer:
 - bolno oticanje i crvenilo nogu,
 - iznenadna bol u prsnom košu,
 - otežano disanje.

Više informacija potražite u dijelu „Krvni ugrušci u veni (tromboza)“

Napomena: Intrarosa nije kontraceptiv. Ako je prošlo manje od 12 mjeseci od Vaše posljednje menstruacije ili ako imate manje od 50 godina, možda ćete i dalje trebati koristiti dodatnu kontracepciju za sprječavanje trudnoće. Pitajte liječnika za savjet.

Hormonsko nadomjesno liječenje i rak

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena koje imaju rak ili su u prošlosti imale rak.

Prekomjerno zadebljanje sluznice maternice (hiperplazija endometrija) i rak sluznice maternice (rak endometrija)

Dugotrajno uzimanje tableta za hormonsko nadomjesno liječenje koje sadrže samo estrogen može povećati rizik od nastanka raka sluznice maternice (endometrija). Intrarosa ne stimulira endometriju što je dokazano atrofijom sluznice maternice u svih žena koje su uzimale lijek Intrarosa tijekom jedne godine u kliničkim ispitivanjima.

Nije sigurno postoji li rizik kod dugotrajne primjene lijeka Intrarosa (više od jedne godine). Međutim, dokazano je da se Intrarosa vrlo malo apsorbira u krv te stoga nije potrebna dodatna primjena progestagena.

Ako primijetite krvarenje ili točkasto krvarenje, to obično nije razlog za zabrinutost, ali trebali biste posjetiti svog liječnika. To može biti znak da je došlo do zadebljanja sluznice maternice.

Sljedeći rizici odnose se na lijekove za hormonsko nadomjesno liječenje koji cirkuliraju u krvi. Međutim, lijek Intrarosa je namijenjen za lokalnu primjenu u rodnicu, pri čemu je apsorpcija u krv vrlo niska. Malo je vjerojatno da će se stanja navedena u nastavku pogoršati ili vratiti tijekom primjene lijeka Intrarosa, ali u slučaju zabrinutosti obratite se svojem liječniku.

Rak dojke

Dokazi ukazuju na to da primjena kombinacije estrogena i progestagena, a moguće i lijekova za HNL koji sadrže samo estrogen, povećava rizik od raka dojke. Dodatni rizik ovisi o trajanju primjene hormonskog nadomjesnog liječenja. Dodatni rizik postaje očit nakon nekoliko godina. Međutim, vraća se u normalno stanje unutar nekoliko godina (najviše 5) od prekida terapije.

Redovito pregledavajte dojke. Posjetite liječnika ako primijetite promjene kao što su:

- udubljenje na koži,
- promjene na bradavicama,
- kvržice koje se mogu vidjeti ili napipati.

Nadalje, savjetuje se napraviti mamografske preglede kada su Vam ponuđeni.

Rak jajnika

Rak jajnika rijetko se pojavljuje – mnogo je rjeđi od raka dojke. Uporaba lijekova za HNL koji sadrže samo estrogene povezuje se s blago povećanim rizikom od nastanka raka jajnika.

Rizik od raka jajnika mijenja se ovisno o dobi. Na primjer, u skupini žena u dobi od 50 do 54 godine koje nisu primale hormonsko nadomjesno liječenje, u otprilike 2 od 2000 žena doći će do raka jajnika tijekom razdoblja od 5 godina. U žena koje su primale hormonsko nadomjesno liječenje tijekom 5 godina, u približno 3 od 2000 žena doći će do nastanka raka jajnika (tj. otprilike 1 dodatni slučaj). Zabilježeni su rijetki slučajevi raka dojke i jajnika u žena koje su primale 6,5 mg prasterona tijekom 52 tjedna.

Učinak hormonskog nadomjesnog liječenja na srce i cirkulaciju

Lijek Intrarosa nije ispitivan u žena s poviješću tromboembolijskih bolesti, nekontrolirane hipertenzije ili srčanih bolesti.

Krvni ugrušci u veni (tromboza)

Rizik od krvnih ugrušaka u venama otprilike je 1,3 do 3 puta veći u žena koje primaju hormonsko nadomjesno liječenje nego u žena koje ga ne primaju, posebice u prvoj godini primjene.

Krvni ugrušci mogu biti ozbiljni. Ako krvni ugrušak dođe do pluća, može prouzročiti bol u prsnom košu, nedostatak zraka, nesvjesticu, pa čak i smrt.

Vjerojatnost za nastanak krvnog ugruška u venama raste kako starite i ako se nešto od sljedećeg odnosi na vas. Obavijestite svojeg liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako niste mogli hodati dulje vrijeme zbog velike operacije, ozljede ili bolesti (pogledajte i dio 3. „Ako trebate na operaciju“),
- ako ste ozbiljno pretili ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$),
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi koji zahtijevaju dugotrajno liječenje lijekom koji sprječava stvaranje krvnih ugrušaka,
- ako je član vaše uže obitelji ikad imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugom organu,
- ako imate sistemski eritemski lupus (SLE),
- ako imate rak.

Za znakove krvnog ugruška, pogledajte dio „Prekid primjene lijeka Intrarosa i hitan posjet liječniku”. U kliničkim ispitivanjima nije primijećena duboka venska tromboza pri primjeni prasterona u rodnicu. Zabilježen je jedan slučaj plućne embolije, što je odgovaralo manjoj pojavnosti pri primjeni lijeka Intrarosa, nego u skupini koja je primala placebo.

Usporedba

Za žene u 50-tim godinama koje ne uzimaju HNL, očekuje se da bi tijekom 5 godina, u prosjeku 4 do 7 na 1000 žena, moglo dobiti krvni ugrušak u veni.

Srčana bolest (srčani udar) / hipertenzija

U žena koje uzimaju lijekove koji sadrže samo estrogen ne postoji povećani rizik od razvoja srčane bolesti.

Moždani udar

Rizik od moždanog udara otprilike je 1,5 puta veći u žena koje koriste HNL nego u onih koje ne koriste terapiju. Broj dodatnih slučajeva moždanog udara zbog primjene HNL-a povećavat će se s godinama.

Nijedan slučaj moždanog udara nije zabilježen tijekom primjene lijeka Intrarosa u kliničkim ispitivanjima.

Usporedba

Za žene u 50-tim godinama koje ne uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje, očekuje se da bi tijekom 5 godina, u prosjeku 8 na 1000 žena moglo dobiti moždani udar. Očekuje se da će u žena u 50-tim godinama koje uzimaju hormonsko nadomjesno liječenje tijekom 5 godina biti 11 takvih slučajeva na 1000 žena (tj. dodatna 3 slučaja).

Druga stanja

- Hormonsko nadomjesno liječenje ne sprječava gubitak pamćenja. Postoje određeni dokazi o povećanom riziku od gubitka pamćenja u žena koje počnu primjenjivati hormonsko nadomjesno liječenje nakon 65. godine. Pitajte svojeg liječnika za savjet.
- Može se pojaviti vaginalni iscjedak zbog topljenja tvrdih masti u podlozi vagitorija uz pojačanu vaginalnu sekreciju uzrokovanu terapijom. U slučaju vaginalnog iscjetka ne treba prekidati primjenu lijeka Intrarosa.
- Lijek Intrarosa može oslabiti kondome, dijafragme i cervikalne kapice od lateksa.
- Ako imate vaginalnu infekciju, prije primjene lijeka Intrarosa bit će Vam potrebna kura antibiotika.

Djeca i adolescenti

Intrarosa se primjenjuje samo u odraslih žena.

Drugi lijekovi i Intrarosa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne postoje podaci o djelotvornosti i sigurnosti za žene koje trenutačno primaju hormonsku terapiju kao što su: androgeni, HNL (samo estrogen ili estrogen u kombinaciji s progestagenima).

Ne preporučuje se primjena lijeka Intrarosa s HNL (samo estrogenom ili kombinacijom estrogena i progestagena ili androgenskom terapijom) ili vaginalnim estrogenima.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća i dojenje

Intrarosa je namijenjena samo za žene u postmenopauzi. Ako zatrudnite, prestanite primjenjivati lijek Intrarosa i obratite se svom liječniku.

Plodnost

Intrarosa nije namijenjena ženama u reproduktivnoj dobi. Nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Intrarosa ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati lijek Intrarosa

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš će Vam liječnik propisati najnižu dozu i što kraću terapiju za Vaše simptome. Ako smatrate da je doza prejaka ili preslaba, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Koliko primjenjivati

Primijenite jedan vagitorij jednom dnevno, prije spavanja.

Kako primjenjivati

Umetnite vagitorij u rodnici prstom ili pomoću aplikatora koji se isporučuje u pakiranju.

Pažljivo pročitajte upute o tome kako primijeniti lijek Intrarosa na kraju ove upute o lijeku prije upotrebe lijeka.

Koliko dugo primjenjivati

Nakon prve primjene, posjećujte liječnika barem svakih 6 mjeseci da biste provjerili trebate li nastaviti primjenjivati lijek Intrarosa.

Ako primijenite više lijeka Intrarosa nego što ste trebali

Preporučuje se vaginalno tuširanje.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Intrarosa

Ako zaboravite primijeniti vagitorij, umetnite ga čim se sjetite. Međutim, ako sljedeću dozu treba primijeniti za manje od 8 sati, preskočite zaboravljeni vagitorij.

Nemojte primijeniti dva vagitorija kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako trebate na operaciju

Ako idete na operaciju, recite kirurgu da uzimate lijek Intrarosa. Možda ćete trebati prestati uzimati lijek Intrarosa otprilike 4 do 6 tjedana prije operacije da biste smanjili rizik od nastanka krvnog ugruška (pogledajte dio 2. „Krvni ugrušci u veni (tromboza)“). Pitajte liječnika kada možete ponovno početi primjenjivati lijek Intrarosa.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće bolesti prijavljene su češće u žena koje uzimaju lijekove za hormonsko nadomjesno liječenje koji cirkuliraju u krvi u usporedbi sa ženama koje ne primaju hormonsko nadomjesno liječenje. Ti se rizici manje odnose na estrogensku terapiju koja se primjenjuje u rodnicu:

- rak dojke,
- rak jajnika,
- krvni ugrušci u venama nogu ili pluća (venska tromboembolija),
- moždani udar,
- vjerojatan gubitak pamćenja ako se hormonsko nadomjesno liječenje uvede nakon 65. godine.

Za više informacija o ovim nuspojavama, pogledajte dio 2.

Najčešće zabilježena nuspojava u kliničkim ispitivanjima bila je vaginalni iscjedak. Uzrokovana je topljenjem tvrdih masti vagitorija, uz očekivano povećanje vaginalnog iscjetka zbog liječenja. U slučaju vaginalnog iscjetka ne treba prekidati primjenu lijeka Intrarosa.

Zabilježene su i sljedeće nuspojave:

- često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): abnormalni nalazi Papa testa (većinom ASCUS ili LGSIL), oscilacije u tjelesnoj težini (povećanje ili smanjenje),
- manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): dobroćudni cervikalni ili maternični polipi, dobroćudna kvržica na dojci.

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom primjene hormonskog nadomjesnog liječenja koje sadrži estrogene, ali nisu prijavljene pri primjeni lijeka Intrarosa tijekom kliničkih ispitivanja:

- bolest žučnog mjehura
- razni poremećaji kože:
 - promjena boje kože, posebice na licu ili vratu, poznata kao „trudničke mrlje“, (kloazma),
 - bolni crvenkasti čvorovi na koži (nodozni eritem),
 - osip s crvenilom u obliku koncentričnih kružnica ili ranama (multiformni eritem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Intrarosa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Intrarosa sadrži

- Djelatna tvar je prasteron. Jedan vagitorij sadrži 6,5 mg prasterona.
- Jedini drugi sastojak je tvrda mast (*adeps solidus*).

Kako Intrarosa izgleda i sadržaj pakiranja

Intrarosa je bijeli do gotovo bijeli vagitorij oblika metka približne duljine 28 mm i promjera 9 mm na najširem kraju.

Aplikator se sastoji od LDPE-a i 1 % bojila (titanijev dioksid).

Lijek je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 28 vagitorija i 6 aplikatora.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland
Theramex Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 28088080
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH

Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

España

Theramex Ireland Limited

Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800 100 350

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Italia

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.

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

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

dmed.fv@tecnimede.pt

Ireland, Malta

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0) 3330096795

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland,**Sverige**

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruost

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

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

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute o primjeni lijeka Intrarosa

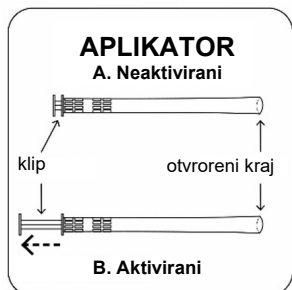
Kako primjenjivati lijek Intrarosa

- Umetnite jedan vagitorij prasterona u rodnicu jednom dnevno prije spavanja, aplikatorom ili prstom.

Prije početka primjene

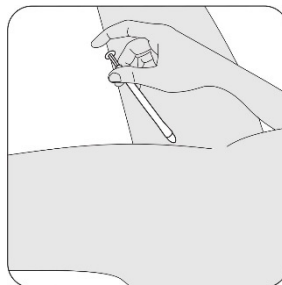
- Ispraznite mjehur i operite ruke prije rukovanja vagitorijem i aplikatorom.
- Odvojite jedan zamotani vagitorij iz trake sa 7 vagitorija.

A. Upotreba aplikatora



1. KORAK

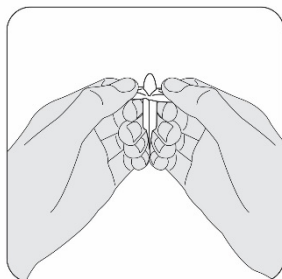
- 1A. Izvadite 1 aplikator iz pakiranja.
- 1B. Povucite klip do kraja da biste aktivirali aplikator. Aplikator treba aktivirati prije upotrebe. Aplikator stavite na čistu površinu.



5. KORAK

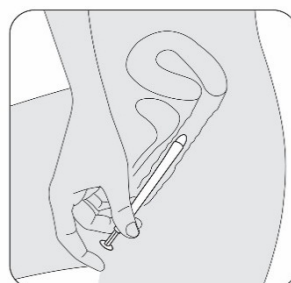
- Odaberite najudobniji položaj za umetanje vagitorija.

5a. Ležeći položaj

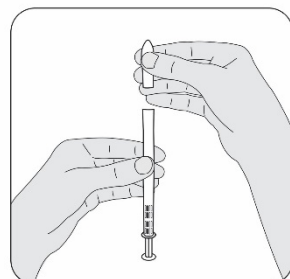


2. KORAK

- Polako razdvojite plastične jezičce omota na vagitoriju tako da vagitorij držite među prstima.
- Pažljivo izvadite vagitorij iz plastičnog omota.
- Ako vagitorij padne na nehygijsku površinu, zamijenite ga novim.

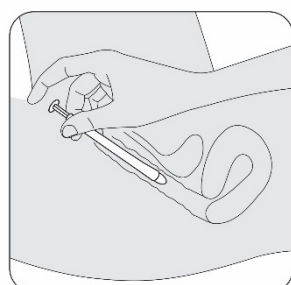


5b. Stojeći položaj



3. KORAK

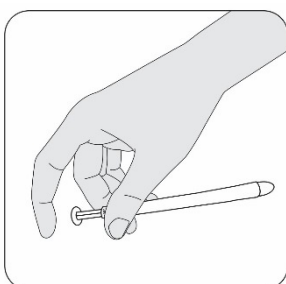
- Ravni kraj vagitorija stavite u otvoreni kraj aktiviranog aplikatora, kako je prikazano. Sada možete umetnuti vagitorij u rodnicu.



6. KORAK

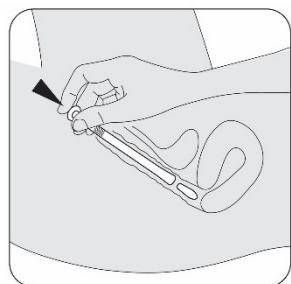
- Stranu aplikatora u kojoj se nalazi vagitorij nježno gurnite što dublje u rodnicu.

Ne upotrebljavajte silu.



4. KORAK

- Aplikator držite između palca i srednjeg prsta.
- Neka vam kažiprst bude slobodan kako biste mogli pritisnuti klip aplikatora nakon što ga umetnete u rodnicu.



7. KORAK

- Pritisnite klip aplikatora kažiprstom kako biste isпустиili vagitorij.
- Izvadite aplikator. Operite ga ili bacite nakon tjedan dana upotrebe (priložena su dva dodatna aplikatora).
- Pranje aplikatora:
 - Rastavite ga na dijelove;
 - Isprite 2 komada 30 sekundi pod tekućom vodom;
 - Obrišite papirnatim ručnikom i ponovno sastavite.

Čuvajte na čistom mjestu.

B. Upotreba prsta

Slijedite upute navedene u 2. koraku, a zatim umetnite vagitorij u rodnicu prstom što dublje, ali tako da ne osjetite neugodu. **Ne upotrebljavajte silu.**
