VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Intrarosa 6,5 mg skeiðarstíll

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skeiðarstíll inniheldur 6,5 mg af prasteróni (prasteron.).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Skeiðarstíll

Hvítur eða næstum hvítur, skeiðarstíll, oddlaga á öðrum endanum, um það bil 28 mm á lengd og 9 mm í þvermál við breiðari endann.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Intrarosa er ætlað til meðferðar gegn slímhúðarrýrnun í sköpum og leggöngum hjá konum eftir breytingarskeið með miðlungs mikil eða mikil einkenni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 6,5 mg af prasteróni (einn skeiðarstíll) einu sinni á dag, á háttatíma.

Við meðhöndlun einkenna tíðahvarfa, skal aðeins hefja notkun Intrarosa við einkennum sem hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal meta vandlega ávinning og áhættu af notkun á minnst 6 mánaða fresti og aðeins halda áfram notkun Intrarosa meðan ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Ef skammtur gleymist, á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Þó skal sleppa skeiðarstílnum sem gleymdist ef minna en 8 klst. eru að næsta skammti. Ekki skal nota tvo skeiðarstíla til að bæta upp skammt sem gleymdist.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum konum.

Sjúklingar með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi
Þar sem Intrarosa hefur staðbundin áhrif í leggöngunum, þarf ekki að aðlaga skammta fyrir konur eftir breytingarskeið sem eru með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi eða annað óeðlilegt líkamsástand eða sjúkdóma.

Börn
Notkun Intrarosa á ekki við hjá stúlkum á neinu aldursskeiði við ábendingunni slímhúðarrýrnun í sköpum og leggöngum vegna tíðahvarfa.

Lyfjagjöf

Til notkunar í skeið.

Intrarosa má setja í leggöng með fingri eða með stjöku sem fylgir með í pakkningunni.

Setja á skeiðarstílinn eins langt inn í leggöngin og hann kemst á þægilegan hátt án þess að afli sé beitt.

Ef stjakan er notuð, skal fylgja eftirfarandi leiðbeiningum:

1. Stjakan skal virkjuð (með því að toga bulluna aftur) áður en hún er notuð.
2. Setja skal flata enda skeiðarstílsins í opna enda stjöku nnar þegar hún er virkjuð.
3. Stjakan skal sett eins langt upp í leggöngin og hún kemst auðveldlega án þess að nota afl.
4. Til að losa skeiðarstílinn skal þrýsta á bulluna.
5. Stjakan skal dregin út og tekin í sundur, og báðir hlutar hennar skolaðir í 30 sekúndur undir rennandi vatni áður en þeir eru þurrkaðir með pappírsþurrku og svo settir saman aftur. Stjakan skal geymd á hreinum stað fram að næstu notkun.
6. Fleygja skal hverri stjöku eftir einnar viku notkun (tvær aukastjökur fylgja).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða hjálparefninu sem talið er í kafla 6.1;
- Blæðingar frá kynfærum af ógreindum orsökum;
- Greining, saga eða grunur um brjóstakrabbamein;
- Greining eða grunur um estrógenháð illkynja æxli (t.d. krabbamein í legslímhúð);
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur í legslímhúð;
- Bráður lifrarsjúkdómur, eða saga um lifrarsjúkdóm meðan lifrarpróf hafa ekki náð eðlilegum gildum aftur;
- Segarek eða saga um segarek í bláæðum (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnarek);
- Þekktar raskanir á blóðstorknun (t.d. prótein C, prótein S eða andþrombínskortur, sjá kafla 4.4);
- Virkur eða nýlegur segarekssjúkdómur (t.d. hjartaöng, hjartadrep);
- Porfýría.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðhöndlun einkenna tíðahvarfa, skal aðeins hefja meðferð með Intrarosa við einkennum sem hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilvikum skal meta áhættu og ávinning vandlega á minnst 6 mánaða fresti og aðeins skal halda meðferð með Intrarosa áfram meðan ávinningurinn vegur þyngra en áhættan, samkvæmt samtali við lækni.

Læknisskoðun/eftirfylgni

Áður en meðferð með Intrarosa hefst, skal taka nákvæma sjúkrasögu einstaklings og fjölskyldu. Líkamleg skoðun (þar með talin grindarhols- og brjóstaskoðun) skal taka mið af sögunni og frábendingum og varnaðarorðum við notkun samkvæmt ákvörðun læknisins. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að haga tíðni og eðli reglubundins eftirlits eftir því sem hentar hverri konu. Ráðleggja skal konum um hvaða breytingar í brjóstum þarf að tilkynna lækninum eða hjúkrunarfræðingi (sjá „Brjóstakrabbamein“ hér að neðan). Framkvæma skal rannsóknir, þar með talin leghálsstrok og blóðþrýstingsmælingar samkvæmt gildandi leiðbeiningum um skimun og aðlaga þær að klínískum þörfum hvers einstaklings.

Sjúkdómar og þættir sem þarfnast sérstaks eftirlits

- Ef eitthvað af eftirtöldu er fyrir hendi, hefur komið fyrir og/eða hefur versnað við þungun eða fyrri hormónameðferð skal fylgjast náið með sjúklingnum. Hafa ber í huga að þetta ástand getur komið fram að nýju eða versnað við meðferð með Intrarosa stendur, einkum:
  – Sléttvöðvaæxli (bandvefsvöðvaæxli í legi) eða legslímuvilla
  – Áhættuþættir segarekssjúkdóma (sjá hér að neðan)
  – Áhættuþættir estrógenháðra æxla, t.d. 1, stigs erfðatengd áhætta á brjóstakrabbameini
  – Háþrýstingur
  – Lifrarsjúkdómar (t.d. kirtilæxli í lifur)
  – Sykursýki með eða án fylgikvilla í æðum
  – Gallsteinar
  – Mígreni eða (svæsinn) höfuðverkur
  – Rauðir úlfar
  – Saga um ofvöxt í legslímu (sjá hér að neðan)
  – Flogaveiki
  – Astmi
  – Snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður fyrir tafarlausri stöðvun á meðferð

Hætta skal meðferð ef frábendingar koma upp og við eftirfarandi aðstæður:
– Gula eða versnandi lifrarstarfsemi
– Marktæk hækkun blóðþrýstings
– Mígrenislíkur höfuðverkur sem hefur ekki komið fram áður
– Þungun

Ofvöxtur og krabbamein í legslímhúð

- Estrógen er umbrotsefni prasteróns. Hjá konum með óskaddað leg eykst hættan á ofvexti og krabbameini í legslímhúð þegar utanaðkomandi estrógen eru gefin til lengri tíma. Ekki hefur verið greint frá neinum tilvikum ofvaxtar í legslímhúð hjá konum sem voru meðhöndlaðar í 52 vikur í klínískum rannsóknum. Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með ofvöxt í legslímhúð,
- Við notkun estrógenlyfja sem gefin eru um leggöng og útsetning líkamans fyrir estrógeni helst innan eðlilegra marka eftir tíðahvörf er ekki ráðlegt að bæta prógestageni við meðferðina.
- Öryggi legslímhúðar við langtímanotkun prasteróns sem er gefið staðbundið í leggöng hefur ekki verið rannsakað í meira en eitt ár. Þar af leiðandi skal endurskoða meðferðina minnst árlega ef hún er endurtekin.
- Ef blæðingar eða blettablæðingar koma fram einhvern tímann meðan á meðferð stendur skal rannsaka orsökina, sem getur falið í sér vefjasýnatöku úr legslímhúð til þess að útiloka illkynja frumubreytingar í legslímhúð.
- Estrógenörvun án mótvægisaðgerða getur leitt til forstigs eða illkynja breytinga í legslímuleif eftir legslímuvillu. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar lyfið er gefið konum sem hafa gengist undir legnám vegna legslímuvillu, sérstaklega ef þekkt er að þær bera í sér leifar legslímuvillu, þar sem prasteróngjöf um leggöng hefur ekki verið rannsökuð hjá konum með legslímuvillu.

Prasterón umbrotnar í estrógena. Eftirtalin áhætta er talin vera af völdum altækar hormónauppbótarmeðferðar og að minna leyti vegna estrógenlyfja sem gefin eru um leggöng, þar sem altæk útsetning fyrir estrógeni er innan eðlilegra marka eftir tíðahvörf. Engu að síður skal taka tillit til þeirra við langtíma- eða endurtekna notkun lyfsins.

Brjóstakrabbamein

Heildarniðurstöður benda til þess að aukin hætta sé á brjóstakrabbameini hjá konum sem eru á samsettri altækri estrógen-gestagen meðferð og jafnvel einnig hjá þeim sem eru á altækri uppbótarmeðferð með hormónum með estrógeni einu sér, en það fer eftir meðferðarlengd

uppbótarmeðferðar með hormónum. Aukin hætta verður merkjanleg innan fárra ára notkunar en verður aftur sú sama og í upphafi innan nokkurra (í mesta lagi fimm) ára eftir að meðferð er hætt.

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með virkt brjóstakrabbamein eða sögu um slíkt. Greint hefur verið frá einu tilviki brjóstakrabbameins í viku 52 hjá 1196 konum sem voru útsettar fyrir 6,5 mg skammti sem er undir eðlilegri nýgengistíðni við sama aldur.

Krabbamein í eggjastokkum

Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein.
Faraldsfræðileg gögn úr stórum safngreiningum benda til lítillega aukinnar áhættu hjá konum sem taka altæka hormónauppbótarmeðferð sem inniheldur eingöngu estrógen, sem verður merkjanleg eftir 5 ára notkun en minnkar með tímanum eftir að meðferð er hætt.

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með virkt krabbamein í eggjastokkum eða sögu um slíkt. Greint hefur verið frá einu tilviki krabbmeins í eggjastokkum hjá 1196 konum sem voru útsettar fyrir 6,5 mg skammti sem er yfir eðlilegri nýgengistíðni við sama aldur. Taka skal fram að tilfellið var til staðar áður en meðferð hófst og konan var með BRCA1 stökkbreytingu.

Óeðlileg leghálsstrokssýni

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með óeðlileg leghálsstrokssýni (frábrigðilegar flögufrumur af óþekktum alvarleika (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)) eða alvarlegri niðurstöður. Greint hefur verið frá tilvikum óeðlilegra leghálsstrokssýna sem samsvara ASCUS eða minniháttar skemmdum í innri flöguþekju (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)) hjá konum sem fengu 6,5 mg skammt (tíðni algeng).

Segarek í bláæðum

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með segarek í bláæðum eða sögu um slíkt.
- Uppbótarmeðferð með hormónum tengist 1,3- til 3-falt aukinni hættu á segareki í bláæðum, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Líklegra er að þetta gerist á fyrsta ári uppbótarmeðferðar með hormónum en síðar (sjá kafla 4.8).
- Sjúklingar með þekkta segamyndunarhneigð eru í aukinni hættu á að fá segarek í bláæðum og uppbótarmeðferð með hormónum getur aukið þessa áhættu. Þessir sjúklingar mega því ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum (sjá kafla 4.3).
- Almennt viðurkenndir áhættuþættir segareks í bláæðum eru notkun estrógena, hár aldur, umfangsmiklar skurðaðgerðir, langvarandi hreyfingarleysi, offita (líkamsþyngdarstuðull >30 kg/m^2), meðganga/eftirfæðingartímabil, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki er samdóma álit um hvaða þýðingu æðahnútar geti hugsanlega haft á segarek í bláæðum.
  Íhuga skal fyrirbyggjandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir segarek eftir skurðaðgerðir, líkt og gert er fyrir allar skurðaðgerðir. Ef sjúklingurinn þarf að vera rúmliggjandi í lengri tíma eftir skurðaðgerð er ráðlagt að hætta uppbótarmeðferð með hormónum tímabundið 4 til6 vikum fyrir aðgerð. Ekki á að hefja hormónameðferð aftur fyrr en konan hefur fulla fótavist.
- Bjóða má konum sem eru ekki með sögu um segarek í bláæðum, en eiga náinn ættingja með sögu um segarek á unga aldri, skimun eftir ítarlega ráðgjöf varðandi takmörkun hennar (eingöngu hluti storkugalla koma fram í skimun). Ekki má nota uppbótarmeðferð með hormónum ef segahneigð með segamyndun eða alvarleg segahneigð hefur greinst hjá nánum ættingjum (t.d. andtrombín, prótein S eða prótein C skortur eða fleiri en einn galli).
- Skoða þarf vandlega ávinning og áhættu uppbótarmeðferðar með hormónum hjá konum sem eru á langvarandi meðferð með blóðþynnandi lyfjum.
- Komi fram segarek í bláæðum, eftir að meðferð hefst, skal tafarlaust hætta notkun Intrarosa. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa tafarlaust samband við lækni verði þeir varir við hugsanleg einkenni segareks (t.d. sársaukafullan þrota á fótlegg, skyndilegan verk fyrir brjósti, mæði).

Greint var frá einu tilviki lungnablóðreks í hópnum sem fékk 6,5 mg og einu tilviki í hópnum sem fékk lyfleysu í klínískum rannsóknum.

Kransæðasjúkdómar/háþrýstingur

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með ómeðhöndlaðan háþrýsting (blóðþrýsting yfir 140/90 mmHg) og hjarta- og æðasjúkdóma. Greint hefur verið frá tilvikum háþrýstings í klínískum rannsóknum með sjaldgæfri tíðni og nýgengi var svipað hjá báðum hópum (6,5 mg prasterón og lyfleysa). Ekki var greint frá neinum tilvikum kransæðasjúkdóma í klínískum rannsóknum.

Blóðþurrðarslag

Altæk meðferð með estrógeni einu sér, tengist allt að 1,5 falt aukinni hættu á blóðþurrðarslagi. Hlutfallsleg áhætta breytist hvorki með aldri né þeim tíma sem liðinn er frá tíðahvörfum. Þar sem grunnáhættan á heilablóðfalli er þó verulega háð aldri eykst heildaráhætta á heilablóðfalli, hjá konum sem fá hormónauppbótarmeðferð, með aldrinum (sjá kafla 4.8).
Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með blóðsegarekssjúkdóma eða sögu um slíkt. Ekki var greint frá neinum tilvikum blóðsegarekssjúkdóma í klínískum rannsóknum.

Aðrir sjúkdómar sem sést hafa við notkun hormónauppbótarmeðferðar

- Estrógen geta valdið vökvasöfnun og því skal fylgjast náið með sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi.
- Fylgjast skal náið með konum sem áður hafa verið með hækkuð þríglýseríð, meðan altæk uppbótarmeðferð með estrógeni eða hormónum stendur, vegna þess að í tengslum við estrógenmeðferð hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum um mikla aukningu þríglýseríða í plasma, sem hefur valdið brisbólgu.
- Estrógen auka magn skjaldkirtilsbindandi glóbúlíns sem leiðir til aukins magns heildarskjaldkirtilshormóns í blóðrásinni, mælt með próteinbundnu járni, T4 gildi (með súlu eða geislaónæmismælingu) eða T3 gildi (með geislaónæmismælingu), T3 resín upptaka minnkar, sem endurspeglar aukið magn skjaldkirtilsbindnandi glóbúlíns. Gildi óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt, Vera má að gildi annarra bindipróteina í sermi sé aukin, þ.e. barksterabindandi glóbúlín og kynhormónbindandi glóbúlín sem leiðir til aukinna gilda barkstera og kynhormónastera, talið í sömu röð. Gildi óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna er óbreytt. Vera má að gildi annarra plasmapróteina sé aukin (angiotensinogen/renin hvarfefni, alfa-I-antitrypsín, cerulóplasmín).
- Notkun uppbótarmeðferðar með hormónum bætir ekki vitræna starfsemi. Vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda, samsetta uppbótarmeðferð með hormónum eða uppbótarmeðferð með estrógeni einu sér eftir 65 ára aldur.

Engin þessara sjúkdóma hefur sést við notkun Intrarosa í klínískum prófunum. Konur með sýkingu í leggöngum skulu fá viðeigandi meðferð með sýklalyfjum áður en notkun Intrarosa hefst.

Vegna bráðnunar harða fitugrunnsins sem bætist við aukið seyti frá leggöngum vegna meðferðarinnar, getur útferð komið fram þó ekki sé þörf á að hætta notkun Intrarosa (sjá kafla 4.8).

Forðast skal notkun Intrarosa með smokkum, hettum eða leghálshettum úr latexi þar sem lyfið getur skemmt gúmmíið.

Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum sem eru nú þegar í hormónameðferð: Hormónauppbótarmeðferð (estrógen eingöngu eða með prógestageni) eða andrógenmeðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun með altækri hormónameðferð (estrógen eingöngu eða estrógen-prógestagen samsetning eða andrógen meðferð) eða estrógenum gefnum í leggöng hefur ekki verið rannsökuð og er þar af leiðandi ekki ráðlögð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun Intrarosa hjá konum á barneignaraldri fyrir tíðahvörf, þar með talið á meðgöngu, er ekki ábending.

Ef þungun verður meðan meðferð með Intrarosa stendur skal hætta meðferðinni tafarlaust. Engin gögn eru til um notkun Intrarosa hjá þunguðum konum.

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta hjá mönnum er ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Notkun Intrarosa hjá konum með barn á brjósti er ekki ábending.

Frjósemi

Notkun Intrarosa hjá frjóum konum er ekki ábending.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Intrarosa hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengasta aukaverkunin sem sást var útferð úr leggöngum. Þetta stafar af bráðnun hörðu fitunnar sem er notuð sem burðarefni, sem bætist við aukið seyti úr leggöngum vegna meðferðarinnar. Ekki þarf að hætta notkun Intrarosa ef útferð úr leggöngum kemur fram (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem sáust við notkun 6,5 mg prasterón skeiðarstíla í klínískum rannsóknum eru taldar í töflu 1 hér að neðan.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram við notkun 6,5 mg prasterón skeiðarstíla í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur samkvæmt MedDRA kerfi	**Algengar (⩾ 1/100 til < 1/10)**	**Sjaldgæfar (⩾ 1/1,000 til < 1/100)**
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útferð frá íkomustað	
Æxlunarfæri og brjóst	Óeðlileg leghálsstrokssýni (aðallega ASCUS eða LGSIL)	Separ í leghálsi/legi Fyrirferð í brjósti (góðkynja)
Rannsóknarniðurstöður	Sveiflur í líkamsþyngd	

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að 2-faldri hættu á greiningu brjóstakrabbameins í konum sem taka samsetta estrógen-prógestagen meðferð í meira en 5 ár.
- Aukning hættu hjá sjúklingum sem nota meðferð sem inniheldur eingöngu estrógen er markvert minni en sú sem sést hjá notendum estrógen-prógestagen samsetninga.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

- Niðurstöður stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsóknarinnar við lyfleysu (WHI-rannsóknin) og stærstu faraldsfræðilegu rannsókninni (MWS) fylgja.

Milljón kvenna rannsókn - <u>Áætluð</u> aukning hættu á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Viðbótartilvik á hverja 1000 einstaklinga sem hafa aldrei notað hormónauppbótarmeðferð á 5 ára tímabili*[1]	Áhættuhlutfall & 95% öryggisbil#	Viðbótartilvik á hverja 1000 notendur hormónauppbótarmeðferðar á 5 ára tímabili (95% öryggisbil)
		Hormónauppbótarmeðferð sem inniheldur aðeins estrógen	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Heildaráhættuhlutfall, Áhættuhlutfallið er ekki stöðugt heldur eykst það með tímalengd notkunar

Athugið: Þar sem bakgrunnstíðni nýgengis er breytileg milli Evrópusambandsríkja, mun fjöldi viðbótartilvika brjóstakrabbameins einnig breytast hlutfallslega.

BNA WHI rannsóknir - aukin hætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1000 konur í lyfleysuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall & 95% öryggisbil	Viðbótartilvik á hverja 1000 notendur hormónauppbótarmeðferðar á 5 ára tímabili (95% öryggisbil)
		Samtengd hrossaestrógen (CEE) aðeins estrógen	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*[2]

<u>Krabbamein í eggjastokkum</u>

Notkun estrógens eingöngu eða samsettra estrógen-prógestagen hormónauppbótarmeðferðar hefur verið tengd við lítillega aukna hættu á greiningu krabbameins í eggjastokkum (sjá kafla 4.4). Safngreining á 52 faraldsfræðilegum rannsóknum greindi frá aukinni hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem nota hormónauppbótarmeðferð samanborið við konur sem hafa aldrei notað hormónauppbótarmeðferð (hlutfallsleg áhætta 1,43, 95% öryggisbil 1,31-1,56). Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem taka hormónauppbótarmeðferð í 5 ár, veldur þetta um 1 viðbótartilviki á hverja 2000 notendur. Hjá konum á aldrinum 50 til 54 ára sem taka ekki hormónauppbótarmeðferð, verða um 2 konur af hverjum 2000 greindar með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

<u>Hætta á segareki í bláæðum</u>

Uppbótarmeðferð með hormónum er tengd 1,3-3 falt meiri hlutfallslegri hættu á myndun segareks í bláæðum, þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegarek. Líkurnar á því að það gerist eru meiri á fyrsta ári uppbótarmeðferð með hormónum en seinni árin (sjá kafla 4.4). Niðurstöður úr WHI rannsókninni fara hér á eftir:

WHI rannsóknirnar - Aukin hætta á segareki í bláæðum eftir 5 ára meðferð

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1000 konur í lyfleysnuhópnum á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil	Viðbótartilvik á hverja 1000 notendur hormónauppbótarmeðferðar
Estrógen eingöngu, til inntöku*[3]			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)

[1] **Tekið úr grunntíðni nýgengis í þróuðum löndum*

[2] **WHI rannsókn í konum með ekkert leg, sem sýndi enga aukna hættu á brjóstakrabbameini*

[3] **Rannsókn í konum með ekkert leg*

Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hættan á kransæðasjúkdómum eykst lítillega hjá notendum samsettrar estrógen-prógestagen hormónauppbótarmeðferðar eftir 60 ára aldur (sjá kafla 4.4).

Hætta á blóðþurrðarslagi

- Meðferð með estrógeni einu og sér og meðferð með estrógeni og gestageni tengist allt að 1,5 falt aukinni hlutfallslegri hættu á blóðþurrðarslagi. Hættan á blæðingarslagi eykst ekki við notkun uppbótarmeðferðar með hormónum.
- Hlutfallsleg áhætta er ekki háð aldri eða lengd meðferðar, en þar sem grunnáhættan er verulega háð aldri eykst heildaráhætta á heilablóðfalli, hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum, með aldrinum (sjá kafla 4.4).

Samantekt á WHI rannsóknunum - Aukin hætta á heilablóðfalli vegna blóðþurrðar*[4] eftir 5 ára meðferð

Aldursbil (ár)	Nýgengi á hverjar 1000 konur í lyfleysuhópi á 5 ára tímabili	Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil	Viðbótartilvik á hverja 1000 notendur hormónauppbótarmeðferðar á 5 ára tímabili
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum í tengslum við estrógen/prógestagen meðferð:

- *Gallblöðrusjúkdómur*
- *Húð og undirhúð: Þungunarfreknur, regnbogaroði, þrimlaroði, bláæðapurpuri,*
- *Möguleg vitglöp hjá eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4).*

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því, Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ef til ofskömmtunar kemur er leggangaskolun ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur kynhormón og lyf sem hafa mótandi áhrif á kynfæri,
ATC-flokkur: G03XX01.

Verkunarháttur

Intrarosa inniheldur virka efnið prasterón, þ.e. dehydroepiandrosterón (DHEA), sem er lífefnafræðilega og líffræðilega eins og innrænt manna DHEA, steraforefni sem er sjálft óvirkt og umbreytist í estrógen og andrógen. Intrarosa er þar af leiðandi frábrugðið estrógenlyfjum þar sem það gefur einnig umbrotsefni andrógena.

[4] **Enginn greinarmunur var gerður á blóðþurrðarslagi eða blæðingarslagi*

Vart verður við estrógenmiðlaða aukningu á fjölda yfirborðslægra og millilægra frumna og fækkun á frumum nálægt grunninum í legslímhúð. Að auki lækkar sýrustig í leggöngum í átt að eðlilegum mörkum og stuðlar þannig að vexti eðlilegrar bakteríuflóru.

Klínísk verkun

Líffræðileg svörun (hlutlægur mælikvarði)

Gögn um verkun voru fengin úr tveimur Bandarískum og Kanadískum slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra, fasa III lykilrannsóknum með samanburð við lyfleysu (ERC-231/Rannsókn 1 og ERC-238/Rannsókn 2) sem voru framkvæmdar á konum eftir tíðahvörf á aldrinum 40 til 80 ára (meðalaldur = 58,6 ár í Rannsókn 1 og 59,5 ár í Rannsókn 2) með slímhúðarrýrnun í sköpum og leggöngum. Í upphafi höfðu konurnar ≤ 5,0% yfirborðslægar frumur í leggangastrokssýni, sýrustig í leggöngum > 5,0 og höfðu greint frá sársauka við samfarir (miðlungs til svæsnum) sem það einkenni sem var til mestra trafala vegna slímhúðarrýrnunar í sköpum og leggöngum. Eftir 12 vikur af daglegri meðferð með prasteróni 6,5 mg skeiðarstílum (n=81 í Rannsókn 1 og n=235 í Rannsókn 2), sýndir breytingin frá upphafi, samanborið við lyfleysumeðferð (n=77 í Rannsókn 1 og n=157 í Rannsókn 2) marktæka bætingu á 3 helstu endapunktunum samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum, nefnilega aukningu á hlutfalli grunnlægra frumna ($p<0,0001$), minnkun á hlutfalli frumna nálægt grunni (parabasal cells) ($p<0,0001$) og lækkun á sýrustigi í leggöngum ($p<0,0001$).

Einkenni (huglægur mælikvarði)

Það einkenni sem var til mestra trafala, sársauki við samfarir (einn af helstu endapunktunum) var metið í upphafi og eftir 12 vikur og alvarleikinn kvarðaður á eftirfarandi hátt: Enginn=0, Mildur=1, Miðlungs=2 og Svæsinn=3.
Tafla 2 sýnir meðalbreytingu á alvarleikakvarða þess einkennis sem var til mestra trafala eftir 12 vikur ásamt tölfræðilegum prófum á muninum á móti lyfleysu í Rannsókn 1 (ERC-231) og Rannsókn 2 (ERC-238).

Tafla 2: Greining á helstu verkun - Breyting frá grunngildi að viku 12 á því einkenni sem var til mestra trafala, sársauki við samfarir (ITT þýði, síðasta mæling framreiknuð (LOCF))

Rannsókn	**Sársauki við samfarir**		
	Intrarosa 6,5 mg	**Lyfleysa**	**p-gildi**
Rannsókn 1	-1,27	-0,87	0,0132
Rannsókn 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tafla 3 sýnir hlutfall sjúklinga sem greindu frá breytingu frá grunngildi þess einkennis sem var til mestra trafala, sársauka við samfarir við viku 12, „Bæting“ var skilgreind sem lækkun alvarleikastigs um 1 eða meira. „Bati“ var skilgreindur sem aðeins mild eða engin einkenni við viku 12. „Veruleg bæting“ var takmörkuð við sjúklinga sem voru með miðlungs eða svæsin einkenni í upphafi sem breyttust úr svæsnum í mild eða miðlungs í engin.

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga með Bætingu, Bata eða Verulega bætingu þess einkennis sem var til mestra trafala, sársauka við samfarir eftir 12 vikna meðferð með Intrarosa á móti lyfleysu (ITT, LOCF)

	Bæting		**Bati**		**Veruleg bæting**	
	Intrarosa	**Lyfleysa**	**Intrarosa**	**Lyfleysa**	**Intrarosa**	**Lyfleysa**
Rannsókn 1 (Intrarosa: n= 81) (Lyfleysa: n= 77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Rannsókn 2 (Intrarosa: n= 325) (Lyfleysa: n= 157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Klíníska öryggi

Að frátöldum tveimur helstu 12-vikna fasa III klínísku rannsóknunum, hafa gögn um öryggi Intrarosa einnig fengist úr einni opinni rannsókn án samanburðar sem stóð í eitt ár.

Greint hefur verið frá tilvikum brjóstakrabbameins og krabbameins í legi hjá konum sem fengu meðferð með 6,5 mg af prasteróni í 52 vikur (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum óeðlilegra leghálsstrokssýna, ýmist frábrigðilegar flögufrumur af óþekktum alvarleika (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)) eða minniháttar skemmdir í innri flöguþekju (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)), algengum að tíðni, hjá konum sem voru meðhöndlaðar með Intrarosa í 52 vikur (sjá kafla 4.4).

Öryggi legslímhúðar

Í þeim 389 greinanlegu vefjasýnum sem tekin voru úr legslímhúð í lok rannsóknar eftir 52 vikna meðferð með Intrarosa var ekki greint frá neinum óeðlilegum vefjabreytingum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Intrarosa í öllum undirhópum barna.

5.2 Lyfjahvörf

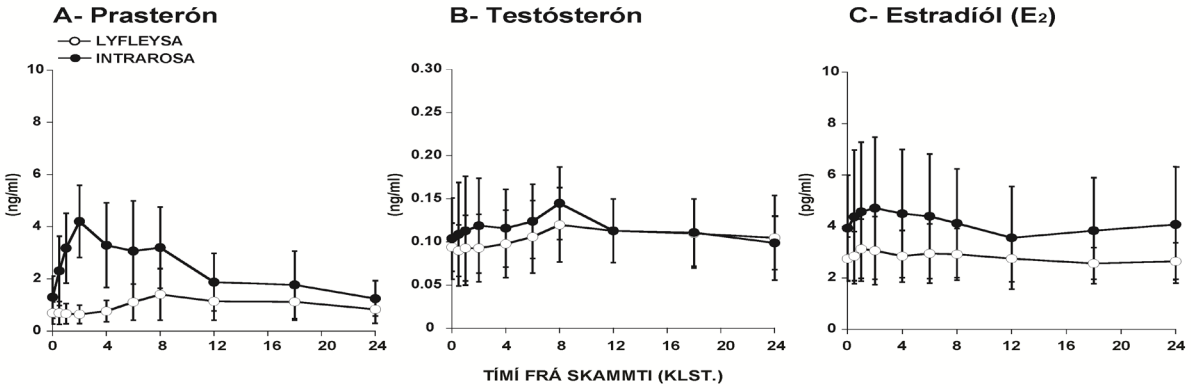
Frásog

Prasterón sem gefið er í leggöng er óvirkt forefni sem berst inn í frumur í leggöngunum og umbreytist innan frumnanna í magni sem er bundið við hverja frumu fyrir sig í bæði estrógen og andrógen, háð því magni ensíma sem eru til staðar í hverri frumutegund fyrir sig. Jákvæð áhrif á einkenni og merki um slímhúðarrýrnun í sköpum og leggöngum miðlast með virkjun estrógen og andrógen viðtaka í leggöngunum,
Í rannsókn sem var framkvæmd á konum eftir tíðarhvörf, leiddi gjöf eins Intrarosa skeiðarstíls á dag í 7 daga til hámarksblóðþéttni prasteróns og flatarmáls þess undir kúrfu frá 0 til 24 klst. að meðaltali við dag 7 um 4,4 ng/ml og 56,2 ng klst./ml, talið í sömu röð, sem er marktækt hærra en gildin hjá þeim sem fengu lyfleysu (Tafla 4; Mynd 1). Hámarksblóðþéttni og AUC_{0-24} fyrir umbrotsefnin testósterón og estradíól voru einnig örlítið hærri hjá konum sem fengu Intrarosa skeiðarstíl samanborið við þær sem fengu lyfleysu en allar voru innan eðlilegra gilda fyrir konur eftir tíðahvörf (< 10 pg estradíól/ml; < 0,26 ng testósterón/ml), mælt með gilduðum magngreiningaraðferðum með massagreiningu á bæði rannsóknarsýnum og viðmiðunargildum.

Tafla 4: C_{max} og AUC_{0-24} fyrir prasterón, testósterón, og estradíól á degi 7 eftir daglega gjöf lyfleysu eða Intrarosa (meðaltal ± staðalfrávik)

		Lyfleysa (N=9)	**Intrarosa** (N=10)
Prasterón	C_{max} (ng/ml)	1,60 (±0,95)	4,42 (±1,49)
	AUC_{0-24} (ng·klst/ml)	24,82 (±14,31)	56,17 (±28,27)
Testósterón	C_{max} (ng/ml)	0,12 (±0,04)[1]	0,15 (±0,05)
	AUC_{0-24} (ng·klst/ml)	2,58 (±0,94)[1]	2,79 (±0,94)
Estradíól	C_{max} (pg/ml)	3,33 (±1,31)	5,04 (±2,68)
	AUC_{0-24} (pg·klst/ml)	66,49 (±20,70)	96,93 (±52,06)

1 : N=8



Mynd 1: Blóðþéttni prasteróns (A), testósteróns (B) og estradíóls (C), mælt á 24 klst. tímabili á degi 7 eftir daglega gjöf lyfleysu eða Intrarosa (meðaltal ± staðalfrávik)

Dreifing

Dreifing (utanaðkomandi) prasteróns sem gefið er í leggöng er að mestu staðbundin en einhver aukning á almennri útsetningu sést, sérstaklega fyrir umbrotsefnin, þó innan eðlilegra gilda.

Umbrot

Utanaðkomandi prasterón umbrotnar á sama hátt og innrænt prasterón. Altæk umbrot voru ekki rannsökuð við þessa notkun.

Brotthvarf

Altækt brotthvarf var ekki rannsakað sérstaklega við þessa notkun.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Prasterón hafði ekki stökkbreytandi eða litningabreytandi áhrif í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi og fósturskaðandi áhrifum voru ekki framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hörð fita (adeps solidus)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C

Má ekki frjósa

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna sem samanstendur af ytra PVC lagi og innra LDPE lagi.

Stjaka úr LDPE og 1% litarefni (títan tvíoxíð).

28 skeiðarstílum er pakkað í öskju með 6 stjökum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1255/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 08. janúar 2018
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 15. september 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Intrarosa 6,5 mg skeiðarstíll
prasteron.

2. VIRK(T) EFNI

Hver skeiðarstíll inniheldur 6,5 mg af prasteróni.

3. HJÁLPAREFNI

Hörð fita (adeps solidus)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Skeiðarstíll

28 skeiðarstílar og 6 stjökur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í skeið

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1255/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Intrarosa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Intrarosa 6,5 mg skeiðarstíll
prasteron.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Endoceutics

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Intrarosa 6,5 mg skeiðarstíll
prasteron.

2. VIRK(T) EFNI

Hver skeiðarstíll inniheldur 6,5 mg af prasteróni.

3. HJÁLPAREFNI

Hörð fita (adeps solidus)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Skeiðarstíll

28 skeiðarstílar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í skeið

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1255/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Intrarosa 6,5 mg skeiðarstíll
prasterón (prasteron.)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Intrarosa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Intrarosa
3. Hvernig nota á Intrarosa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Intrarosa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Intrarosa og við hverju það er notað

Intrarosa inniheldur virka efnið prasterón.

Við hverju er Intrarosa notað

Intrarosa er notað til að meðhöndla konur eftir tíðahvörf sem fá miðlungs til svæsin einkenni slímhúðarrýrnunar í sköpum og leggöngum. Það er notað til þess að lina einkenni tíðahvarfa frá leggöngum, svo sem þurrk og ertingu. Þau orsakast af minnkuðu magni estrógena í líkamanum. Þetta gerist eðlilega eftir tíðahvörf.

Hvernig virkar Intrarosa

Prasterón vegur upp einkenni og merki um slímhúðarrýrnun í sköpum og leggöngum með því að bæta upp estrógen sem myndast náttúrulega í líkamanum fyrir tíðahvörf í eggjastokkum kvenna. Því er komið fyrir í leggöngunum, svo að hormónið losni þar sem þess er þörf. Þetta getur linað óþægindi í leggöngunum.

2. Áður en byrjað er að nota Intrarosa

Notkun hormónauppbótarmeðferðar felur í sér áhættu sem taka þarf tillit til þegar ákvörðun er tekin um upphaf meðferðar eða um hvort meðferð skal haldið áfram.

Reynsla af meðhöndlun kvenna eftir ótímabær tíðahvörf (vegna bilunar í eggjastokkum eða skurðaðgerðar) er takmörkuð. Ef þú ert með ótímabær tíðahvörf geta áhættuþættir vegna notkunar hormónauppbótarmeðferðar verið aðrir. Vinsamlegast ráðfærðu þig við lækni.

Áður en þú byrjar (eða byrjar aftur) á hormónauppbótarmeðferð, mun læknirinn spyrja um sjúkrasögu þína og fjölskyldu þinnar. Læknirinn getur ákveðið að framkvæma læknisskoðun. Þetta getur falið í sér brjóstaskoðun og/eða innvortis skoðun, ef þörf krefur.

Þegar þú ert byrjuð að nota Intrarosa skaltu fara reglulega í eftirlit til læknisins (að minnsta kosti á 6 mánaða fresti). Í þessum skoðunum skaltu ræða við lækninn um ávinning og áhættu af áframhaldandi notkun Intrarosa.

Farðu reglulega í brjóstaskoðun, eins og læknirinn ráðleggur þér.

Ekki má nota Intrarosa
ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss um eitthvað atriði hér að neðan skaltu tala við lækninn áður en þú notar Intrarosa,

- Ef þú ert með eða hefur fengið **brjóstakrabbamein**, eða ef grunur leikur á um að þú sért með það;
- Ef þú ert með **estrógenháð krabbamein,** svo sem krabbamein í slímhúðinni í leginu (legslímhúð), eða ef grunur leikur á um að þú sért með það;
- Ef þú ert með **blæðingar frá leggöngum af óþekktum orsökum**;
- Ef þú ert með **of mikla þykknun í slímhúðinni í leginu** (ofvöxt í legslímhúð) sem er ekki meðhöndluð;
- Ef þú ert með eða hefur fengið blóðtappa í bláæð (segamyndun), svo sem í fótleggjunum (djúpbláæðastorka) eða lungu (lungnablóðrek);
- Ef þú ert með blóðstorknunarsjúkdóm (svo sem skort á próteini C, próteini S eða andþrombíni);
- Ef þú hefur nýlega fengið sjúkdóm vegna blóðtappa í slagæðum, svo sem hjartaáfall, heilablóðfall eða hjartaöng;
- Ef þú ert með eða hefur einhvern tímann fengið **lifrarsjúkdóm** og próf á lifrarstarfseminni eru ekki orðin eðlileg aftur;
- Ef þú ert með sjaldgæfan blóðsjúkdóm sem kallast „porfýría“ sem er arfgengur;
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **prasteróni** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sjá kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar “.

Ef einhver ofantalinna atriða koma fyrst fram meðan þú notar Intrarosa, skaltu hætta notkun þess strax og hafa samband við lækninn án tafar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Hvenær skal gæta sérstakrar varúðar með Intrarosa
Láttu lækninn vita ef eitthvað af eftirtöldu hefur einhvern tímann átt við þig, áður en meðferðin hefst, þar sem þessir sjúkdómar geta komið upp aftur eða versnað við meðferð með Intrarosa. Ef svo er, þarftu að fara oftar í eftirlit til læknisins:

- bandvefsvöðvaæxli í leginu;
- vöxtur í slímhúðinni í leginu (legslímuvilla) eða saga um of mikinn vöxt í slímhúðinni í leginu (ofvöxtur í legslímu);
- aukin hætta á myndun blóðtappa (sjá „Blóðtappar í bláæð (blóðsegamyndun)“);
- aukin hætta á því að fá estrógenháð krabbamein (svo sem móðir, systir eða amma sem hefur fengið brjóstakrabbamein);
- hár blóðþrýstingur;
- lifrarsjúkdómur, svo sem góðkynja æxli í lifur;
- sykursýki;
- gallsteinar;
- mígreni eða (svæsnir) höfuðverkir;
- sjúkdómur í ónæmiskerfinu sem hefur áhrif á mörg líffæri í líkamanum (rauðir úlfar, SLE);
- flogaveiki;
- astmi;
- sjúkdómur sem hefur áhrif á hljóðhimnu og heyrn (snigilgluggahersli);
- mjög mikið af fitu í blóðinu (þríglýseríð);
- vökvasöfnun vegna hjarta- eða nýrnasjúkdóma.

Hættu strax að nota Intrarosa og hafðu samband við lækninn án tafar
Ef þú tekur eftir einhverju eftirtalinna meðan þú notar hormónauppbótarmeðferð:
- einhverjum sjúkdómi sem talinn er upp í kaflanum „Ekki má nota Intrarosa“;
- gulnun húðarinnar eða hvítunnar í augunum (gula). Þetta getur verið til marks um lifrarsjúkdóm.
- ef þú verður þunguð;
- mikil aukning á blóðþrýstingi (einkenni geta verið höfuðverkur, þreyta, sundl);
- mígreni-líkir höfuðverkir sem koma fram í fyrsta skipti;
- ef þú verður vör við einhver einkenni blóðtappa, svo sem:
  - sársaukafulla bólgu og roða í fótleggjunum;
  - skyndilegan brjóstverk;
  - öndunarerfiðleika.

  Sjá nánari upplýsingar í „Blóðtappar í bláæð (blóðsegamyndun)“

Athugið: Intrarosa er ekki getnaðarvörn. Ef það eru minna en 12 mánuðir frá síðustu blæðingum eða þú ert yngri en 50 ára, getur verið að þú þurfir að nota getnaðarvörn til viðbótar til að koma í veg fyrir þungun. Ráðfærðu þig við lækninn.

Hormónauppbótarmeðferð og krabbamein
Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með krabbamein eða sögu um krabbamein.

Of mikil þykknun í slímhúð í legi (ofvöxtur í legslímhúð) og krabbamein í slímhúð í legi (legslímukrabbamein)
Notkun hormónauppbótarmeðferðar sem inniheldur eingöngu estrógen töflur til lengri tíma getur aukið hættuna á því að krabbamein myndist í legslímhúðinni. Intrarosa örvar ekki legslímhúðina eins og sést á rýrnun legslímhúðarinnar hjá öllum konum sem voru meðhöndlaðar með Intrarosa í eitt ár í klínískum prófunum.

Það er ekki vitað hvort áhætta fylgir notkun Intrarosa til lengri tíma (lengur en eitt ár). Þó hefur verið sýnt fram á lítið frásog Intrarosa í blóðrásina, svo að viðbót prógestagena er ekki nauðsynleg.

Ef þú færð blæðingar eða blettablæðingar, þarf yfirleitt ekki að hafa áhyggjur af því, en þú ættir að bóka viðtal við lækninn. Þetta gæti verið til marks um þykknun legslímhúðarinnar.

Eftirtalin áhættuatriði eiga við um hormónauppbótarmeðferð sem berst í blóðrásina. Intrarosa er þó til staðbundinnar notkunar í leggöngum og frásog í blóðið er mjög lítið. Það er ólíklegra að eftirtalið ástand versni eða komi aftur fram meðan á meðferð með Intrarosa stendur, en þú skalt hafa samband við lækninn ef þú hefur áhyggjur.

Brjóstakrabbamein
Gögn benda til þess að notkun samsettra estrógen-prógestagen og mögulega einnig estrógen-eingöngu hormónauppbótarmeðferða auki hættuna á brjóstakrabbameini. Aukning hættunnar veltur á því hversu lengi þú notar hormónauppbótarmeðferðina. Aukin hætta verður greinileg innan nokkurra ára. Hún gengur þó til baka í eðlilegt horf innan nokkurra ára (að mestu 5) eftir að meðferð er hætt.

Skoðaðu brjóstin reglulega. Hafðu samband við lækninn ef þú tekur eftir einhverjum breytingum svo sem:
- dæld í húðinni;
- breytingum á geirvörtu;
- einhver hnútur sem þú getur séð eða fundið.

Að auki er þér ráðlagt að fara í reglulega brjóstamyndatöku þegar það býðst.

Krabbamein í eggjastokkum
Krabbamein í eggjastokkum er sjaldgæft - miklu sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Notkun hormónauppbótarmeðferðar sem inniheldur eingöngu estrógen hefur verið tengd við lítillega aukna áhættu á krabbameini í eggjastokkum.

Hættan á krabbameini í eggjastokkum er breytileg eftir aldri. Til dæmis, í konum á aldrinum 50 til 54 ára sem nota ekki hormónauppbótarmeðferð, greinast um 2 konur af hverjum 2000 með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili. Fyrir konur sem hafa notað hormónauppbótarmeðferð í 5 ár, eru um 3 tilvik á hverja 2000 notendur (þ.e. um 1 viðbótartilvik).
Mjög sjaldgæft er að greint hafi verið frá tilvikum krabbameins í eggjastokkum og brjóstakrabbameins í konum sem voru meðhöndlaðar með 6,5 mg af prasteróni í 52 vikur.

Áhrif hormónauppbótarmeðferðar á hjarta og blóðrás
Intrarosa hefur ekki verið rannsakað hjá konum með sögu um blóðsegarekssjúkdóma, ómeðhöndlaðan háþrýsting eða hjartasjúkdóm.

Blóðtappar í bláæð (blóðsegamyndun)
Hættan á blóðtappa í bláæð er um 1,3 til 3-falt hærri hjá notendum hormónauppbótarmeðferðar en hjá öðrum, sérstaklega fyrsta árið sem lyfin eru notuð.

Blóðtappar geta verið alvarlegir, og ef blóðtappi berst í lungun getur hann valdið brjóstverk, mæði, yfirliði og jafnvel dauða.

Þú verður líklegri til þess að fá blóðtappa í bláæð eftir því sem þú eldist og ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig. Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessum aðstæðum á við um þig:
- þú getur ekki gengið í langan tíma vegna meiri háttar skurðaðgerðar, meiðsla eða veikinda (sjá einnig kafla 3, Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð);
- ef þú ert í alvarlegri yfirþyngd (BMI >30 kg/m^2);
- ef þú ert með einhverja storkusjúkdóma sem krefjast langtímameðferðar til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa;
- ef einhverjir af nánustu ættingjum þínum hafa fengið blóðtappa í fótlegg, lunga eða annað líffæri;
- ef þú ert með rauða úlfa (SLE);
- þú ert með krabbmein.

Varðandi einkenni blóðtappa, sjá „Hættu strax að nota Intrarosa og hafðu samband við lækninn án tafar“.
Í klínískum rannsóknum sáust engin tilvik djúpbláæðarstorku við notkun prasteróns í leggöng, meðan eitt tilvik lungnasegareks kom fram, sem samsvarar lægri tíðni með Intrarosa en hjá lyfleysuhópnum.

Til samanburðar
Ef horft er á konur á sextugsaldri sem nota ekki hormónauppbótarmeðferð, að meðaltali á 5 ára tímabili, má búast við að 4 til 7 af hverjum 1000 munu fá blóðtappa í bláæð.

Hjartasjúkdómur (hjartaáfall) / Háþrýstingur
Fyrir konur sem fá meðferð sem inniheldur eingöngu estrógen er engin aukin hætta á hjartasjúkdómum.

Heilablóðfall
Hættan á heilablóðfalli er um það bil 1,5 sinnum hærri hjá þeim sem nota hormónauppbótarmeðferð en þeim sem nota hana ekki. Fjöldi viðbótartilvika heilablóðfalla vegna hormónauppbótarmeðferðar mun aukast með hækkandi aldri.
Ekkert tilvik heilablóðfalls hefur sést með Intrarosa í klínískum prófunum.

Til samanburðar
Ef horft er á konur á sextugsaldri sem nota ekki hormónauppbótarmeðferð, að meðaltali, má búast við að 8 af hverjum 1000 fá heilablóðfall á 5 ára tímabili. Hjá konum á sextugsaldri sem nota hormónauppbótarmeðferð, munu vera 11 tilvik af hverjum 1000 notendum á 5 ára tímabili (þ.e. 3 tilvik til viðbótar).

Annað ástand

- Hormónauppbótarmeðferð mun ekki koma í veg fyrir minnistap. Einhver gögn eru til um hærri tíðni minnistaps hjá konum sem byrja að nota hormónauppbótarmeðferð eftir 65 ára aldur. Ráðfærðu þig við lækninn.
- Þú getur fengið útferð úr leggöngum vegna bráðnunar harða fitugrunnsins sem bætist við aukið seyti í leggöngunum vegna meðferðarinnar. Ef útferð kemur fram, þarf ekki að hætta meðferð með Intrarosa.
- Intrarosa getur veikt smokka, hettur og leghálshettur úr latexi.
- Ef þú ert með sýkingu í leggöngunum muntu þurfa að fá sýklalyf áður en þú notar Intrarosa.

Börn og unglingar

Intrarosa er aðeins notað hjá fullorðnum konum.

Notkun annarra lyfja samhliða Intrarosa

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Engin gögn liggja fyrir um öryggi og verkun hjá konum sem eru í hormónameðferð svo sem: andrógenar, hormónauppbótarmeðferð (estrógen eingöngu eða í samsetningu með prógestagenum).

Notkun Intrarosa í samsetningu með hormónauppbótarmeðferð (estrógen eingöngu eða estrógen-prógestagen samsetning eða andrógenameðferð) eða estrógenum í leggöng er ekki ráðlögð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga og brjóstagjöf

Intrarosa er aðeins til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf. Ef þú verður þunguð áttu að hætta að nota Intrarosa og hafa samband við lækninn.

Frjósemi

Intrarosa er ekki ætlað konum á barneignaraldri. Það liggur ekki fyrir hvort lyfið hefur áhrif á frjósemi.

Akstur og notkun véla

Intrarosa hefur ekki áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Intrarosa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.
Læknirinn mun miða við að ávísa minnsta skammti sem hefur áhrif á einkenni hjá þér í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er. Hafðu samband við lækninn ef þér finnst skammturinn of sterkur eða ekki nógu sterkur.

Hversu mikið á að nota

Notið einn skeiðarstíl á dag, við háttatíma.

Hvernig á að nota lyfið

Settu skeiðarstílinn í leggöngin með fingri eða með stjökunni sem fylgir í pakkanum.

Lestu vandlega leiðbeiningar um hvernig á að nota Intrarosa aftast í þessum fylgiseðli áður en þú notar lyfið.

Hversu lengi á að nota lyfið

Eftir fyrstu notkun skaltu fara til læknisins að minnsta kosti á 6 mánaða fresti til þess að athuga hvort þú þarft að halda áfram notkun Intrarosa.

Ef þú notar meira Intrarosa en mælt er fyrir um

Mælt er með skolun legganganna.

Ef gleymist að nota Intrarosa

Ef þú gleymir að nota skeiðarstíl, skaltu setja einn upp um leið og þú manst eftir því. Ef það eru hins vegar minna en 8 klst. þangað til það kemur að næsta skammti, skaltu sleppa skeiðarstílnum sem gleymdist.

Ekki nota tvo skeiðarstíla til þess að bæta fyrir skammt sem hefur gleymst.

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð skaltu segja skurðlækninum að þú notir Intrarosa. Þú gætir þurft að hætta að nota Intrarosa um 4 til 6 vikum áður en það kemur að aðgerðinni til þess að draga úr hættunni á blóðtappa (sjá kafla 2, Blóðtappar í bláæð (blóðsegamyndun)). Spyrðu lækninn um hvenær þú getur byrjað aftur að nota Intrarosa.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirtaldir sjúkdómar greinast oftar hjá konum sem nota hormónauppbótarmeðferð sem berst í blóðrásina samanborið við konur sem nota ekki hormónauppbótarmeðferð. Þessi áhætta á síður við um estrógen sem eru gefin í leggöng:

- brjóstakrabbamein;
- krabbamein í eggjastokkum;
- blóðtappar í bláæðum í fótleggjum eða lungum (lungnablóðrek);
- heilablóðfall;
- mögulegt minnistap ef notkun hormónauppbótarmeðferðar hefst eftir 65 ára aldur.

Sjá nánari upplýsingar um þessar aukaverkanir í kafla 2.

Aukaverkunin sem greint var oftast frá í klínískum prófunum var útferð úr leggöngum. Þetta stafar líklega af bráðnun hörðu fitunnar til viðbótar við aukið seyti frá leggöngum vegna meðferðarinnar. Ekki þarf að hætta meðferð með Intrarosa vegna útferðar úr leggöngum.

Einnig var greint frá eftirfarandi aukaverkunum:

- algengar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 10 notendum): óeðlileg leghálsstrokssýni (oftast ASCUS eða LGSIL), sveiflur í líkamsþyngd (ýmist aukin eða minnkuð);
- sjaldgæfar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 100 notendum): góðkynja separ í leghálsi/legi, góðkynja fyrirferð í brjósti.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum vegna hormónauppbótarmeðferðar sem inniheldur estrógen en ekki vegna Intrarosa í klínískum rannsóknum:

- sjúkdómur í gallblöðru
- ýmsir húðsjúkdómar:
    - mislitun húðarinnar, sérstaklega í andliti eða á hálsi sem kallast „þungunarfreknur“;

- sárir rauðir hnúðar í húð (þrimlaroði)
- útbrot með skotskífulaga roða eða sárum (regnbogaroði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Intrarosa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Intrarosa inniheldur
- Virka innihaldsefnið er prasterón. Hver skeiðarstíll inniheldur 6,5 mg af prasteróni.
- Eina annað innihaldsefnið er harða fitan (adeps solidus).

Lýsing á útliti Intrarosa og pakkningastærðir

Intrarosa er hvítur eða næstum hvítur skeiðarstíll, oddlaga á öðrum endanum, um það bil 28 mm á lengd og 9 mm í ummál við víðari endann.

Skammtastjakan er úr LDPE og 1% litarefni (títan tvíoxíð).

Það er fáanlegt í þynnupakkningum með 28 skeiðarstílum og 6 skammtastjökum.

Markaðsleyfishafi

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgía

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Leiðbeiningar um notkun Intrarosa

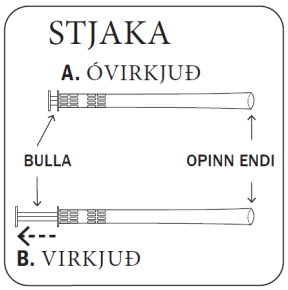
Hvernig á ég að nota Intrarosa

- Settu einn prasterón skeiðarstíl í leggöngin einu sinni á dag á háttatíma með skammtastjökunni eða fingri.

Áður en þú byrjar

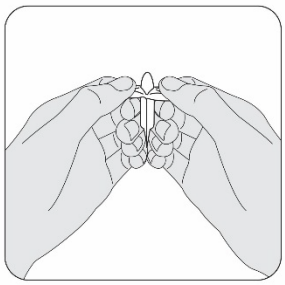
- Tæmdu þvagblöðruna og þvoðu þér um hendur áður en þú meðhöndlar skeiðarstílinn og skammtastjökuna.
- Rífðu frá einn innpakkaðan skeiðarstíl af 7-skeiðarstíla strimlinum.

A. Með skammtastjöku



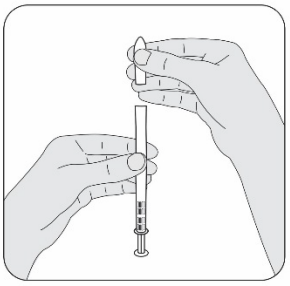
SKREF 1

- 1A. Fjarlægðu 1 skammtastjöku úr pakkningunni.
- 1B. Togaðu bulluna út þangað til hún stoppar til þess að virkja skammtastjökuna. Skammtastjakan verður að vera virkjuð áður en hún er notuð. Settu skammtastjökuna á hreint yfirborð.



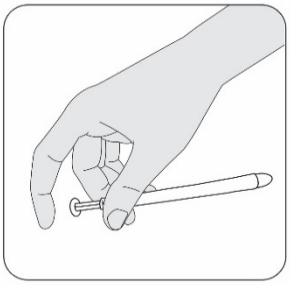
SKREF 2

- Togaðu plastflipana á skeiðarstílnum hægt í sundur meðan þú heldur skeiðarstílnum kyrrum milli fingranna.
- Fjarlægðu skeiðarstílinn varlega úr plastumbúðunum.
- Ef skeiðarstíllinn dettur á óhreint yfirborð skaltu skipta honum út fyrir nýjan.



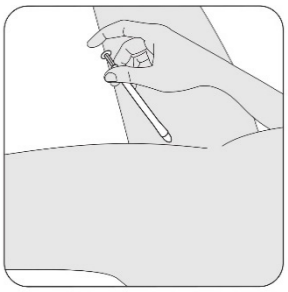
SKREF 3

- Settu flata endann á skeiðarstílnum ofan í opna endann á skammtastjökunni eins og sést á myndinni. Nú ertu tilbúin til þess að setja skammtastjökuna í leggöngin.



SKREF 4

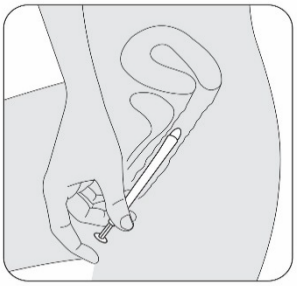
- Haltu skammtastjökunni milli þumalsins og löngutangar.
- Hafðu vísifingur lausan til þess að ýta á bulluna eftir að skammtastjakan er komin inn í leggöngin.



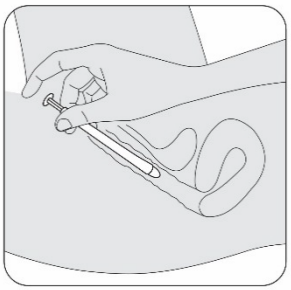
SKREF 5

- Veldu stöðu sem þér finnst þægilegust til að koma skeiðarstílnum fyrir.

5a. Liggjandi staða



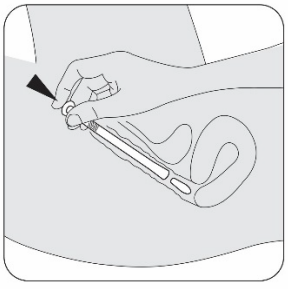
5b. Standandi staða



SKREF 6

- Renndu þeim enda stjökunnar sem inniheldur skeiðarstílinn varlega inn í leggöngin eins langt og hann kemst þægilega.

Ekki nota afl.



SKREF 7

- Ýttu bullunni niður með vísifingri til þess að losa skeiðarstílinn.
- Fjarlægðu skammtastjökuna. Skolaðu hana eða hentu henni eftir viku notkun (tvær aukastjökur fylgja).
- Til að þvo skammtastjökuna:
  - Taktu hana í sundur;
  - Skolaðu bæði stykkin í 30 sekúndur undir rennandi vatni;
  - Þurrkaðu með pappírsþurrku og settu aftur saman.

Geymdu hana á hreinum stað.

B. Með fingri
Fylgdu leiðbeiningunum hér að ofan að skrefi 2, settu svo skeiðarstílinn í leggöngin með fingrinum eins langt og hann kemst þægilega. **Ekki nota afl.**

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC fyrir PASS lokarannsóknarskýrsluna án inngrips fyrir ofangreind lyf, eru vísindalegar niðurstöður CHMP sem hér segir:

Intrarosa (prasterone) er tekið af lista yfir lyf undir sérstöku eftirliti þar sem skilyrði markaðsleyfisins hafa verið uppfyllt. Þetta tengist PASS - lyfjanotkunarrannsókninni án inngrips til að lýsa grunneinkennum, nýtingarmynstri kvenna eftir tíðahvörf í ESB sem hefja meðferð með Intrarosa og til að meta hvort læknar sem ávísa lyfinu í ESB fari eftir frábendingum sem tilgreindar eru í samantekt um eiginleika lyfsins sem gildir á Evrópska efnahagssvæðinu.

Þess vegna er yfirlýsingin um að þetta lyf sé undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila, á eftir jafnhliða svörtum þríhyrningi á hvolfi, fjarlægð úr samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli.

Að auki notaði MAH tækifærið til að breyta lista yfir fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna um niðurstöður rannsóknarinnar á lyfinu/lyfunum sem nefnd eru hér að ofan, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af þessum lyfjum sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.