

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intrarosa 6,5 mg pesārijs

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pesārijs satur 6,5 mg prasterona (prasterone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pesārijs

Balts līdz gandrīz balts lodes formas pesārijs, aptuveni 28 mm garš un 9 mm diametrā tā platākajā galā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intrarosa ir indicēts vulvas un maksts atrofijas ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā ar vidēji smagiem līdz smagiem simptomiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 6,5 mg prasterona (viens pesārijs), ko ievada vienu reizi dienā pirms gulētiešanas.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai *Intrarosa* lietošana jāuzsāk tikai saistībā ar simptomiem, kas nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos riski un ieguvumi rūpīgi jāpārvērtē ne retāk kā ik pēc 6 mēnešiem, un *Intrarosa* lietošana jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku.

Aizmirstas devas gadījumā tā jāievada, tiklīdz pacients to atceras. Tomēr, ja nākamā deva ir jāievada pēc mazāk nekā 8 stundām, pacientam jāizlaiž aizmirstā pesārija ievietošana. Aizmirstu devu nedrīkst kompensēt, ieviejojot divus pesārijus.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Tiek uzskatīts, ka gados vecākām sievietēm nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacienti ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

Tā kā *Intrarosa* darbojas lokāli makstī, nav nepieciešama devas pielāgošana sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām ir nieru vai aknu darbības traucējumi vai jebkādas citas sistēmiskas anomālijas vai slimības.

Pediatriskā populācija

Intrarosa lietošana sieviešu dzimuma bērniem jebkurā vecuma grupā indikācijai vulvas un maksts atrofija menopauzes dēļ nav paredzēta.

Lietošanas veids

Vagināla lietošana

Intrarosa var ievietot makstī ar pirkstu vai ar aplikatoru, kas nodrošināts identificētajā iepakojumā.

Pesārijs jāievieto makstī, cik dziļi iespējams, neizmantojot spēku.

Ja to ievieto ar aplikatoru, jārīkojas šādi:

1. Aplikators pirms lietošanas jāaktivizē (pavelkot atpakaļ virzuli).
2. Pesārija plakana gals jāievieto aktivizētā aplikatora atvērtajā galā.
3. Aplikators jāievieto makstī, cik dziļi iespējams, neizmantojot spēku.
4. Jānospiež aplikatora virzulis, lai atbrīvotu pesāriju.
5. Pēc tam aplikators jāizņem un jāizjauc, divas aplikatora daļas 30 sekundes jāskalo tekošā ūdenī un pēc tam jānoslauka ar papīra dvieli un atkārtoti jāsaliek. Aplikators jāglabā tūrā vietā līdz nākamajai izmantošanas reizei.
6. Katrs aplikators jāizmet pēc tam, kad tas ir lietots vienu nedēļu (nodrošināti divi papildu aplikatori).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Nediagnosticēta dzimumorgānu asiņošana.
- Zināms vai agrāk bijis krūts vēzis vai aizdomas par tā esamību.
- Ir zināms vai ir aizdomas par no estrogēna atkarīgiem ļaundabīgiem audzējiem (piem., endometrija vēzi).
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, kamēr aknu darbības pārbaudes rezultāti nav normalizējušies.
- Iepriekš esoša vai pašreizēja vēnu trombembolija (VTE) (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Zināmi trombofiliski traucējumi (piem., proteīna C, proteīna S vai antitrombīna trūkums, skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Aktīva vai nesena arteriāla tromboemboliska slimība (piem., stenokardija, miokarda infarkts).
- Porfīrija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai *Intrarosa* lietošana jāuzsāk tikai saistībā ar simptomiem, kas nelabvēlīgi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos riski un ieguvumi rūpīgi jāpārvērtē ne retāk kā ik pēc 6 mēnešiem, un *Intrarosa* lietošana jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsvēr risku, pēc apspriešanās ar ārstu.

Medicīniskā pārbaude/pēcpārbaude

Pirms uzsākt *Intrarosa* lietošanu, jāņem vērā pilnīga personīgā un ģimenes medicīniskā vēsture. Fiziskie (ieskaitot iegurņa un krūšu) izmeklējumi jāveic, vadoties pēc medicīniskās vēstures, pēc kontrindikācijām, kā arī īpašiem brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem lietošanā saskaņā ar ārsta lēmumu. Ārstēšanas laikā periodiskās pārbaudes ieteicams veikt katrai sievietei pielāgotā biežumā un veidā. Sievietēm jāsaņem konsultācijas, par kādām izmaiņām krūtīs jāziņo ārstam vai medmāsai (skatīt turpmāk "Krūts vēzis"). Izmeklējumi, tostarp *Pap* uztriepes un asinsspiediena mērījumi, jāveic saskaņā ar šobrīd spēkā esošo skrīninga praksi, pielāgojot katra indivīda klīniskajām vajadzībām.

Stāvokļi, kuros nepieciešama uzraudzība

- Ja pacientei ir kāda no turpmāk minētajām slimībām, vai tā ir bijusi agrāk, un/vai ir pastiprinājusies grūtniecības vai iepriekšējas hormonu terapijas laikā, paciente ir cieši jāuzrauga. Jāņem vērā, ka šie stāvokļi var atkārtoties vai pastiprināties ārstēšanas ar *Intrarosa* laikā, jo īpaši:
 - leiomioma (dzemdes fibromas) vai endometrioze;
 - riska faktori tromboemboliskām slimībām (skatīt turpmāk);
 - riska faktori no estrogēna atkarīgiem audzējiem, piemēram, 1. pakāpes iedzimtība krūts vēzim;
 - hipertensija;
 - aknu slimības (piemēram, aknu adenoma);
 - cukura diabēts ar asinsvadu iesaistīšanos vai bez tās;
 - holelitiāze;
 - migrēna vai (spēcīgas) galvassāpes;
 - sistēmiska sarkanā vilkēde;
 - endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt turpmāk);
 - epilepsija;
 - astma;
 - otoskleroze.

Ārstēšanas tūlītējas pārtraukšanas iemesli

Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja tiek atklātas kontrindikācijas, un šādās situācijās:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās;
- ievērojami paaugstināts asinsspiediens;
- jauna migrēnas tipa galvassāpju lēkme;
- grūtniecība.

Endometrija hiperplāzija un karcinoma

- Estrogēns ir prasterona metabolīts. Sievietēm ar neskartu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks palielinās, ja ilgstošu laiku tiek lietoti eksogēni estrogēni. Nav ziņots par endometrija hiperplāzijas gadījumiem sievietēm, kuras 52 nedēļas ārstētas klīniskās izpētes laikā. *Intrarosa* iedarbība nav pētīta sievietēm ar endometrija hiperplāziju.
- Vaginālai lietošanai paredzētiem estrogēnu saturošiem līdzekļiem, kuru sistēmiska pakļaušana estrogēnam iekļaujas normālā pēcmenopauzes diapazonā, nav ieteicams pievienot progestogēnu.
- Lokāla vagināli ievadīta prasterona ilgtermiņa endometrija drošums nav pētīts ilgāk par vienu gadu. Tāpēc, ja ārstēšana tiek atkārtota, tā jāpārskata vismaz reizi gadā.
- Ja jebkurā ārstēšanas brīdī parādās asiņošana vai smērēšanās, ir jāizmeklē iemesls. Izmeklēšana var ietvert endometrija biopsiju, lai izslēgtu endometrija ļaundabīgos audzējus.
- Estrogēnu monoterapijas stimulācija var izraisīt pirmsvēža vai ļaundabīgu transformāciju atlikušajā endometriozes perēklī. Tādēļ ir ieteicams ievērot piesardzību, lietojot šīs zāles sievietēm, kurām endometriozei ir bijusi histerektomija, īpaši, ja ir zināms, ka viņām ir reziduāla endometrioze, jo sievietēm ar endometriozi intravagināla prasterona lietošana nav pētīta.

Prasterons metabolizējas par estrogēnu savienojumiem. Ar sistēmisko Hormonu aizstājterapiju (HAT) ir saistīti turpmāk minētie riski, un tie mazākā mērā attiecas uz estrogēnu saturošiem līdzekļiem vaginālai lietošanai, kuru sistēmiskā pakļautība estrogēna iedarbībai ir normālā pēcmenopauzes diapazonā. Tomēr tie jāņem vērā šo zāļu ilgtermiņa vai atkārtotas lietošanas gadījumā.

Krūts vēzis

Kopumā pierādījumi liecina par paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinēto estrogēnu-progestogēnu un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošo sistēmisko HAT, un tas ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma. Palielinātais risks izpaužas dažu gadu lietošanas laikā, bet atgriežas sākotnējā līmenī dažu (ne vairāk kā piecu) gadu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar aktīvu vai agrāk bijušu krūts vēzi. Viens krūts vēža gadījums no 1196 sievietēm, kuras ir lietojušas 6,5 mg devu, ziņots 52. nedēļā, tas ir zem izplatības līmeņa, kāds novērots normālā tāda paša vecuma populācijā.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir novērojams daudz retāk nekā krūts vēzis.

Epidemioloģiskie pierādījumi no apjomīgas metaanalīzes liecina par nedaudz paaugstinātu risku sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu sistēmisku HAT, un tas izpaužas pēc 5 lietošanas gadiem un laika gaitā samazinās pēc tam, kad pārtrauc lietot zāles.

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar aktīvu vai agrāk bijušu olnīcu vēzi. Ziņots viens olnīcu vēža gadījums no 1196 sievietēm, kuras ir lietojušas 6,5 mg devu, tas ir vairāk par izplatības līmeni, kāds novērots tāda paša vecuma normālā populācijā. Jāņem vērā, ka šis gadījums bija pirms ārstēšanas sākšanas un tam bija BRCA1 mutācija.

Patoloģiska *Pap* uztriepe

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar patoloģijām *Pap* uztriepēs (atipiskas nenoteiktas nozīmes plakanšūnām — *ASCUS*) vai sliktākiem stāvokļiem. Patoloģisku *Pap* uztriepju gadījumi, kas atbilst *ASCUS*, vai zemas pakāpes plakanšūnu intraepitēlija bojājumi (*LSIL*) ir ziņoti sievietēm, kuras ārstētas ar 6,5 mg devu (sastopamības biežums - bieži).

Vēnu trombembolija

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar aktīvu vai agrāk diagnosticētu trombembolisko slimību.

- Sistēmiska HAT tiek saistīta ar 1,3 līdz 3 reizes augstāku VTE risku, t. i., dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju. Šāds gadījums ir drīzāk iespējams pirmajā HAT lietošanas gadā, nevis vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Pacienti ar zināmiem trombofīliskiem stāvokļiem ir palielināts VTE risks, un HAT var šo risku palielināt. Tādēļ HAT šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Vispārēji atzīti VTE riska faktori ietver estrogēnu lietošanu, vecumu, lielas operācijas, ilgstošu imobilizāciju, lieko ķermeņa masu ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), grūtniecību / pēcdzemdību periodu, sistēmisku sarkano vilkēdi (*SLE*) un vēzi. Nav vienprātības par iespējamo varikozo vēnu nozīmi saistībā ar VTE.

Tāpat kā visiem pacientiem pēcoperācijas periodā, jāapsver profilaktiski pasākumi, lai pēc operācijas novērstu VTE. Ja pēc plānveida operācijas jāseko ilgstošai imobilizācijai, ieteicams uz laiku pārtraukt HAT lietošanu 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas. Terapiju nedrīkst atsākt, kamēr sievietes kustības nav pilnībā atjaunotas.

- Sievietēm, kurām nav VTE personīgajā anamnēzē, bet kurām ir pirmās pakāpes radinieks ar trombozi agrā vecumā, pēc rūpīgas ierobežojumu izvērtēšanas var tikt piedāvāts skrīnings (skrīninga laikā tiek identificēta tikai daļa trombofīlisko defektu). Ja ģimenes locekļiem tiek identificēts trombofīlisks defekts, kas atšķiras no trombozes, vai ja defekts ir “smags” (piemēram, antitrombīns, proteīna S vai proteīna C trūkums vai defektu kombinācija), HAT lietošana kontrindicēta.
- Sievietēm, kurām jau veic ilgstošu ārstēšanu ar antikoagulantiem, rūpīgi jāizsver HAT lietošanas riski un ieguvumi.
- Ja VTE attīstās pēc ārstēšanas uzsākšanas, ir jāpārtrauc *Intrarosa* lietošana. Pacienti jābūt informētiem, ka viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstiem, ja viņi saskaras ar potenciāliem trombemboliskiem simptomiem (piemēram, sāpīgu kāju pietūkumu, pēkšņām sāpēm krūtīs, aizdusu).

Vienā gadījumā ir ziņots par plaušu emboliju 6,5 mg devas grupā un vienā placebo grupā klīniskās izpētes laikā.

Koronāro artēriju slimība (CAD) / hipertensija

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar nekontrolētu hipertensiju (asinsspiedienu virs 140/90 mmHg) un sirds un asinsvadu slimībām. Hipertensijas saslimšanas gadījumi ir ziņoti klīniskajos pētījumos ar biežumu - retāk, un līdzīgi saslimstības rādītāji tika novēroti abās grupās (6,5 mg prasterona un placebo). Netika ziņots par koronāro artēriju slimību gadījumiem klīnisko pētījumu laikā.

Išēmisks insults

Sistēmiskā terapija tikai ar estrogēniem var palielināt išēmiskā insulta risku līdz pat 1,5 reizēm. Relatīvais risks nemainās ar vecumu vai laiku pēc menopauzes. Tomēr, tā kā insulta sākotnējais risks ir lielā mērā atkarīgs no vecuma, vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar gadiem palielinās (skat. 4.8. apakšpunktu).

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar aktīvu vai agrāk diagnosticētu trombembolisko slimību. Nav ziņoti arteriālās trombemboliskās slimības gadījumi klīniskās izpētes laikā.

Citi nosacījumi, kas jāievēro ar HAT

- Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi, tāpēc pacienti ar sirds vai nieru funkciju traucējumiem ir rūpīgi jānovēro.
- Sievietes ar jau esošu hipertrigliceridēmiju rūpīgi jānovēro estrogēnu aizstājterapijas vai HAT laikā, jo retos gadījumos novērots plazmas triglicerīdu līmeņa pieaugums, kas izraisa pankreatītu, lietojot estrogēnu terapiju šādā stāvoklī.
- Estrogēni palielina vairogdziedzera saistošo globulīnu (*TBG*), kas izraisa cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu pieaugumu, ko mēra ar olbaltumvielu saturošu jodu (*PBI*), T4 līmeņiem (pēc kolonnas vai radioimunoloģiskā testā) vai T3 līmeņiem (ar radioimunoloģisko testu). T3 sveķu uzņemšana ir samazinājusies, atspoguļojot paaugstinātu *TBG*. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācijas ir nemainīgas. Citi saistoši proteīni var būt paaugstināti serumā, t. i., kortikoīdu saistošais globulīns (*CBG*), dzimumhormonu saistošais globulīns (*SHBG*), kas attiecīgi palielina cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu daudzumu. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācijas paliek nemainīgas. Var būt palielināts citu plazmas proteīnu daudzums (angiotenzinogēna/renīna substrāts, alfa-1-antitripsīns, ceruloplazmīns).
- HAT lietošana neuzlabo kognitīvo funkciju. Ir pierādījumi palielinātam iespējamās demences riskam sievietēm, kuras sāk nepārtraukti izmantot kombinētu vai tikai estrogēnu saturošu HAT pēc 65 gadu vecuma.

Neviens no šiem stāvokļiem nav novērots ar *Intrarosa* klīnisko pētījumu laikā.

Sievietēm ar maksts infekciju jānodrošina atbilstoša antibakteriāla terapija, pirms *Intrarosa* lietošanas uzsākšanas.

Cieto tauku bāzes kušanas dēļ ir sagaidāms palielināts maksts izdalījumu daudzums ārstēšanas laikā; maksts izdalījumi var rasties, bet tāpēc nav jāpārtrauc *Intrarosa* lietošana (skat. 4.8. apakšpunktu).

Intrarosa izmantošana ar prezervatīviem, diafragmām vai dzemdes kakla uzmašām, kas izgatavoti no lateksa nav ieteicama, jo zāles var bojāt gumiju.

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm, kurām tiek veikta hormonālā ārstēšana: HAT (tikai estrogēni vai estrogēni kopā ar progestogēniem) vai androgēnu terapija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana ar sistēmisku HAT (tikai estrogēns vai estrogēns kopā ar progestogēnu, vai androgēnu terapija) vai maksts estrogēniem nav izpētīta un tādēļ nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Intrarosa lietošana nav indicēta sievietēm pirms menopauzes, reproduktīvajā vecumā, tostarp grūtniecības laikā.

Ja grūtniecība iestājas *Intrarosa* lietošanas laikā, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Nav datu par *Intrarosa* lietošanu grūtniecēm.

Netika veikti pētījumi ar dzīvniekiem attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Barošana ar krūti

Intrarosa nav indicēta barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Intrarosa nav indicēta fertilām sievietēm.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Intrarosa neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotā blakusparādība bija izdalījumi no maksts. To izraisa cieta tauku kušana, kas tiek izmantoti kā aktīvās vielas nesējs, papildus sagaidāmajam maksts izdalījumu pieaugumam ārstēšanas rezultātā. *Intrarosa* lietošana nav obligāti jāpārtrauc, ja rodas izdalījumi no maksts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas, lietojot prasterona 6,5 mg pesārijus, kas apzinātas klīniskajos pētījumos, ir apkopotas 1. tabulā zemāk.

1. tabula. Blakusparādības, kas novērotas, lietojot prasterona 6,5 mg pesārijus klīniskajos pētījumos

MedDRA Orgānu sistēmas klasifikācija	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Izdalījumi lietošanas vietā	-
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Patoloģiskas <i>Pap</i> uztriepes (galvenokārt <i>ASCUS</i> vai <i>LGSIL</i>)	Dzemdes kakla / dzemdes polipi Veidojums krūtīs (labdabīgs)
Izmeklējumi	Ķermeņa masas svārstības	-

Krūts vēža risks

- Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu un progestogēnu ārstēšanu vairāk nekā 5 gadus, ziņots par divreiz lielāku krūts vēža risku.
- Jebkurš palielināts risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir ievērojami zemāks nekā estrogēnu un progestogēnu kombinācijas lietotājiem.

- Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Sniegti lielākā nejausīnātā placebo kontrolētā pētījuma (*WHI* pētījuma) un lielākā epidemioloģiskā pētījuma (*MWS*) rezultāti.

Miljons sieviešu pētījums – Izvērtētais krūts vēža papildu risks pēc 5 gadus ilgas lietošanas

Vecuma diapazons (gadi)	Papildu gadījumi uz 1000 personām, kuras nekad nav lietojušas HAT 5 gadu periodā*1	Riska attiecība & 95% TI#	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI)
Tikai estrogēnu saturoša HAT			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Vispārīga riska attiecība. Riska attiecība nav nemainīga, bet palielinās, pieaugot lietošanas ilgumam

Piezīme. Ņemot vērā, ka krūts vēža biežums ES valstīs atšķiras, proporcionāli mainās arī krūts vēža papildu gadījumu skaits.

ASV *WHI* pētījumi — krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem.

Vecuma diapazons (gadi)	Biežums uz 1000 sievietēm placebo grupā virs 5 gadiem	Riska attiecība & 95%TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu laikā (95 % TI)
CEE tikai estrogēns			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Olnīcu vēzis

Ilgstoša tikai estrogēnu saturošu zāļu vai kombinētu estrogēna-progestogēna saturošu HAT zāļu lietošana ir saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze liecina, ka sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT zāles, ir nedaudz palielināts risks saslimt ar olnīcu vēzi nekā sievietēm, kuras HAT zāles nekad nav lietojušas (RR 1,43, 95 % CI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras 5 gadus lietoja HATzāles, bija apmēram 1 papildu gadījums uz 2000 lietotājām. Sieviešu grupā vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HATzāles, 5 gadu laikā olnīcas vēzis tiks diagnosticēts apmēram 2 sievietēm no 2000.

Vēnu trombembolijas risks

HAT tiek saistīta ar 1,3 līdz 3 reizes palielinātu VTE relatīvo risku, t. i., dziļo vēnu trombozi vai plaušu emboliju. Šāds gadījums ir drīzāk iespējams pirmajā HT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). *WHI* pētījumu rezultāti ir šādi:

***WHI* pētījumi — VTE papildu risks, lietojot 5 gadus**

Vecuma diapazons (gadi)	Biežums uz 1000 sievietēm placebo grupā virs 5 gadiem	Riska attiecība un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājām
Tikai estrogēns — perorāli*3			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)

Koronāro artēriju slimību risks

- Koronāro artēriju saslimšanas risks ir nedaudz palielināts kombinētā estrogēna-progestogēna HAT lietotājām, kuras ir vecākas par 60 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1 *Ņemts no pamata saslimstības rādītājiem attīstītajās valstīs

2 **WHI* pētījums sievietēm bez dzemdes, kurām nav vērojams krūts vēža riska pieaugums

3 *Pētījumi sievietēm bez dzemdes

Išēmiskā insulta risks

- Tikai estrogēna un estrogēna + progestogēna terapijas izmantošana ir saistīta ar līdz pat 1,5 reizes palielinātu išēmiskā insulta relatīvo risku. Hemorāģiskā insulta risks HAT lietošanas laikā nepalielinās.
- Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, bet kā bāzes risks ir lielā mērā atkarīgs no vecuma. Vispārējais insulta risks sievietēm, kas lieto HAT, ar gadiem palielinās, skatīt 4.4. apakšpunktu.

WHI kombinētie pētījumi — papildus išēmiskā insulta risks*⁴ lietošana vairāk par 5 gadiem

Vecuma diapazons (gadi)	Biežums uz 1000 sievietēm placebo grupā vīrs 5 gadiem	Riska attiecība un 95 % TI	Papildu gadījumi uz 1000 HAT lietotājiem 5 gadu laikā
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Saistībā ar estrogēnu/progestogēnu terapiju ir ziņots par citām nevēlamām blakusparādībām:

- Žultspūšļa slimība.
- Ādas un zemādas audu bojājumi: hloazma, daudzformu eritēma, mezglainā eritēma, asinsvadu purpura.
- Iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi tiek nepārtraukti uzraudzīta zāļu ieguvuma/riska attiecība. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā uzskaitīto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama maksts skalošana ar dušu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, ATĶ kods: G03XX01.

Darbības mehānisms

Intrarosa satur aktīvo vielu prasteronu, t. i., dehidroepiandrosteronu (DHEA), kas ir bioķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam cilvēka DHEA — prekursoru steroīdam, kas pats ir neaktīvs un tiek pārvērsts par estrogēniem un androgēniem. Tādējādi *Intrarosa* atšķiras no estrogēnusaturošām zālēm, jo tas izdala arī androgēnu metabolītus.

Ir novērojams estrogēnu izraisīts virspusēju un starpposma šūnu skaita pieaugums un parabazālo šūnu skaita samazināšanās maksts gļotādā. Turklāt maksts pH samazinās līdz normālam diapazonam, tādējādi sekmējot normālas baktēriju floras attīstību.

⁴ *netika izšķirts išēmiskais un hemorāģiskais insults

Klīniskā efektivitāte

Fizioloģiskās reakcijas (objektīvi pasākumi)

Efektivitātes dati tika iegūti no diviem ASV un Kanādas randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem, daudzcentru, galvenajiem III fāzes pētījumiem (ERC-231 / 1. pētījums un ERC-238 / 2. pētījums) sievietēm pēcmēnopauzes periodā no 40 līdz 80 gadiem (vidējais vecums = 58,6 gadi 1. pētījumā un 59,5 gadi 2. pētījumā) ar vulvas un vagīnas atrofiju (VVA). Sākotnēji sievietēm bija $\leq 5,0\%$ virspusējo šūnu maksts uztriepēs, maksts pH bija $> 5,0$, un viņas identificēja disparēniju (vidēji smagu vai smagu) kā visvairāk apgrūtinājošo (MBS) VVA simptomu. Pēc 12 nedēļu ilgas ikdienas ārstēšanas ar 6,5 mg prasterona pesāriju ($n=81$, 1. pētījumā, un $n=325$, 2. pētījumā) no sākotnējā stāvokļa salīdzinājumā ar placebo ($n=77$, 1. pētījumā, un $n=157$, 2. pētījumā) abos pētījumos tika parādīti nozīmīgi uzlabojumi attiecībā uz 3 primāriem mērķa kritērijiem salīdzinājumā ar placebo, proti, virspusējo šūnu procentuālās daļas palielināšanās ($p < 0,0001$), parabāzālo šūnu procentuālās daļas samazināšanās ($p < 0,0001$) un maksts pH samazināšanās ($p < 0,0001$).

Simptomi (subjektīvie pasākumi)

MBS disparēnija (primārais mērķa kritērijs) tika izvērtēts pētījuma sākumā un 12 nedēļās ar šādi izvērtētu smaguma pakāpi: Nav=0, Viegls=1, Vidējs=2, Smags=3. 2. tabulā parādītas vidējās izmaiņas nozīmīguma novērtējumā MBS disparēnijā pēc 12 nedēļām ar saistīto statistisko atšķirību pret placebo testēšanu 1. pētījumam (ERC-231) un 2. pētījumam (ERC-238).

2. tabula. Primārās efektivitātes analīze – izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai attiecībā uz visvairāk traucējošo simptomu disparēniju (ITT populācija; LOCF)

Pētījumi	Disparēnija		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-vērtība
1. pētījums	-1,27	-0,87	0,0132
2. pētījums	-1,42	-1,06	0,0002

3. tabulā parādīts procentuālais daudzums subjektu, kuriem bijušas izmaiņas no pētījuma sākuma to MBS disparēnijā 12. nedēļā. “Uzlabojums” tika definēts kā smaguma pakāpes rezultāta samazinājums par 1 vai vairāk. “Atvieglājums” tika definēts kā neesoši vai tikai viegli simptomi 12. nedēļā. “Būtisks uzlabojums” tika ierobežots līdz pacientiem, kuriem bija vidējs vai smags MBS pētījuma sākumā un mainījās no smaga uz vieglu vai no smaga vai mērena uz neesošu.

3. tabula. Procentuālais skaits pacientu ar MBS disparēnijas uzlabojumu, atvieglējumu vai būtisku uzlabojumu pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar *Intrarosa* salīdzinājumā ar placebo lietošanu (ITT, LOCF)

	Uzlabojums		Atvieglējums		Būtisks uzlabojums	
	<i>Intrarosa</i>	Placebo	<i>Intrarosa</i>	Placebo	<i>Intrarosa</i>	Placebo
1. pētījums (<i>Intrarosa</i> : 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%
2. pētījums (<i>Intrarosa</i> : 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%

Klīniskais drošums

Papildus galvenajiem diviem 12 nedēļu III fāzes klīniskajiem pētījumiem *Intrarosa* drošuma dati tika iegūti arī no viena nesalīdzinoša atklāta drošuma pētījuma, kas ilga vienu gadu.

Sievietēm, kuras 52 nedēļas ārstētas ar 6,5 mg prasterona, ziņots par krūts un olnīcu vēža gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Patoloģisku *Pap* uztriepju gadījumi ar *ASCUS* vai *LSIL* ir ziņoti ar biežumu – bieži sievietēm, kuras 52 nedēļas ārstētas ar *Intrarosa* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Endometrija drošums

No 389 izvērtējamām endometrija biopsijām pētījuma beigās, kas veiktas pēc 52 *Intrarosa* ārstēšanas nedēļām, biopsijās netika ziņotas histoloģiskas anomālijas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu ar *Intrarosa* rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

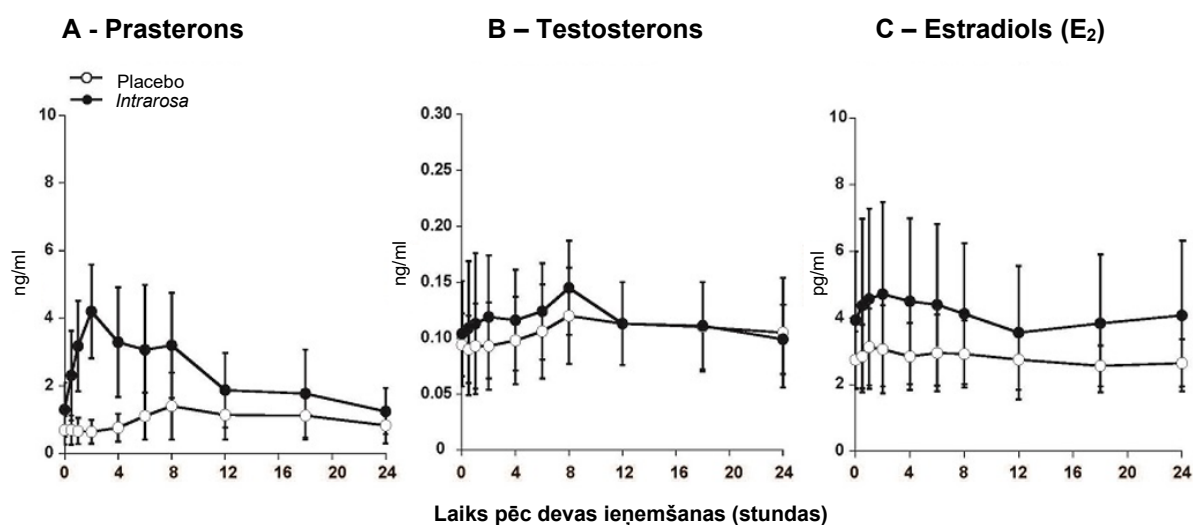
Prasterons, ko ievada makstī, ir neaktīvs prekursors, kas nonāk maksts šūnās un tiek pārveidots intracelulāri šūnu specifiskajos estrogēnu un androgēnu nelielajos daudzumos atkarībā no fermentu līmeņa, kas izteikts katrā šūnas tipā. Labvēlīgā ietekme uz vulvas un maksts atrofijas simptomiem un pazīmēm tiek panākta, aktivizējot maksts estrogēnu un androgēnu receptorus.

Pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā *Intrarosa* pesārija ievadīšana vienreiz dienā 7 dienas radīja vidējo prasterona C_{max} un laukumu zem līknes no 0 līdz 24 stundām (AUC_{0-24}) 7. dienā 4,4 ng/ml un 56,2 ng h/ml, kas attiecīgi bija ievērojami lielāki nekā grupā, kuras terapijā tika izmantots placebo (4. tabula, 1. attēls). Metabolītu testosterona un estradiola C_{max} un AUC_{0-24} bija nedaudz lielāks sievietēm, kuras tika ārstētas ar *Intrarosa* pesāriju, salīdzinot ar tām, kuras saņēma placebo, bet vērtības bija atbilstošas kā sievietēm pēcmenopauzes periodā (<10 pg estradiola/ml; <0,26 ng testosterona/ml), ko mērija, izmantojot apstiprinātos masas spektrometrijas testus gan pētījuma paraugiem, gan atsaucēs vērtībām.

4. tabula: $C_{\max}$ un AUC_{0-24} prasterons, testosterons un estradiols 7. dienā pēc placebo vai *Intrarosa* ikdienas lietošanas (vidējais $\pm$ S.D.)

		Placebo (N=9)	Intrarosa (N=10)
Prasterons	$C_{\max}$ (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 ($\pm 28,27$)
Testosterons	$C_{\max}$ (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 ($\pm 0,94$)
Estradiols	$C_{\max}$ (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



1. attēls: Prasterona (A), testosterona (B) un estradiola (C) koncentrācijas serumā, kas mērītas 24 h periodā, 7. dienā pēc ikdienas *Intrarosa* vai placebo lietošanas (vidēji $\pm$ S.D.)

Izkliede

Intravaginālais (eksogēnais) prasterons izplatās galvenokārt lokāli, bet neliela sistēmiskās iedarbības palielināšanās tiek novērota, jo īpaši attiecībā uz metabolītiem, bet normālu rādītāju robežās.

Biotransformācija

Eksogēns prasterons tiek metabolizēts tādā pašā veidā kā endogēns prasterons. Sistēmiskais metabolisms šajā pielietojumā nav pētīts.

Eliminācija

Specifiski šim pielietojumam sistēmiskā eliminācija nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

In vitro un *in vivo* pētījumos prasterons neuzrādīja mutagēnus vai klastogēnus rezultātus.

Kancerogenitāte, kā arī toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cietie tauki (*adepts solidus*)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris sastāv no PVH ārējā slāņa un ZBPE iekšējā slāņa.

Aplikators ir izgatavots no ZBPE un 1 % krāsvielas (titāna dioksīds).

28 pesāriji ir iepakoti kastītē ar 6 aplikatoriem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Briselē
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1255/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 08. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II. PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAI) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Intrarosa 6,5 mg pesārijs
prasterone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pesārijs satur 6,5 mg prasterona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cietie tauki (*adepts solidus*)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pesārijs

28 pesāriji un 6 aplikatori

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vagināla lietošana

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1255/001

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Intrarosa

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intrarosa 6,5 mg pesārijs
prasterone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Endoceutics

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, <DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intrarosa 6,5 mg pesārijs
prasterone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs pesārijs satur 6,5 mg prasterona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cietie tauki (*adepts solidus*)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pesārijs

28 pesāriji

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vagināla lietošana

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brisele
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1255/001

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***Intrarosa* 6,5 mg pesārijs** prasterone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Intrarosa* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Intrarosa* lietošanas
3. Kā lietot *Intrarosa*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Intrarosa*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Intrarosa* un kādam nolūkam tās lieto

Intrarosa satur aktīvo vielu prasteronu.

Kādam nolūkam *Intrarosa* lieto

Intrarosa lieto, lai ārstētu sievietes pēcmenopauzes periodā, kurām ir vidēji vai smagi vulvas un maksts atrofijas simptomi. Tās lieto, lai mazinātu menopauzes simptomus makstī, piemēram, sausumu vai kairinājumu. To izraisa estrogēnu līmeņa kritums ķermenī. Tas notiek dabiski pēc menopauzes.

Kā darbojas *Intrarosa*

Prasterons koriģē vulvas un maksts atrofijas simptomus un pazīmes, aizstājot estrogēnus, kurus pirms menopauzes parasti ražo sievietes olnīcas. Tās tiek ievietotas makstī, lai hormons tiktu atbrīvots tur, kur tas ir nepieciešams. Tās var novērst maksts diskomfortu.

2. Kas Jums jāzina pirms *Intrarosa* lietošanas

Hormonu aizstājterapijas (HAT) lietošana ietver riskus, kas jāizvērtē, izlemjot, vai uzsākt to lietošanu, vai arī turpināt to lietošanu.

Pieredze, ārstējot sievietes ar priekšlaicīgu menopauzi (olnīcu mazspējas vai operācijas dēļ), ir ierobežota. Ja Jums ir priekšlaicīga menopauze, lietojot HAT riski var atšķirties. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Pirms uzsāciet (vai atsāciet) HAT lietošanu, Jūsu ārsts uzdos jautājumus par Jūsu un Jūsu ģimenes medicīnisko vēsturi. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu veikt fizikālu izmeklēšanu. Tas var ietvert krūšu pārbaudi un/vai iekšējo pārbaudi, ja nepieciešams.

Tiklīdz uzsākat *Intrarosa* lietošanu, Jums regulāri jāpārbaudās pie ārsta (vismaz reizi 6 mēnešos). Veicot šīs pārbaudes, pārrunāiet ar ārstu ieguvumus un riskus, kas saistīti ar *Intrarosa* terapijas turpināšanu.

Regulāri apmeklējiet krūšu skrīningu, kā to iesaka Jūsu ārsts.

Nelietojiet *Intrarosa* šādos gadījumos

Ja kas no turpmāk uzskaitītā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts par kādu no turpmāk minētajiem punktiem, pirms *Intrarosa* lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijis **krūts vēzis** vai ir aizdomas par to.
- Ja Jums ir **vēzis, kas ir jutīgs pret estrogēniem**, tāds kā dzemdes gļotādas (endometrija) vēzis, vai ja ir aizdomas par to.
- Ja Jums ir **neizskaidrojama asiņošana no maksts**.
- Ja Jums ir **pārāk blīva dzemdes gļotāda** (endometrija hiperplāzija), kas netiek ārstēta.
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijis trombs vēnā (tromboze), piemēram, kājās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija).
- Ja Jums ir asins recēšanas traucējumi (piemēram, proteīna C, proteīna S vai antitrombīna trūkums).
- Ja Jums nesen ir bijusi slimība, kura izraisījuši trombi artērijās, tāda kā sirdslēkme, trieka vai stenokardija.
- Ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi **aknu slimība** un aknu darbības rādītāji analīzēs nav normas robežās.
- Ja Jums ir reti sastopama asins slimība, ko sauc par “porfīriju”, kas tiek nodota ģimenēs (pārmantota).
- Ja Jums ir **alerģija** pret **prasteronu** vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (uzskaitītas 6. punktā “Iepakojuma saturs un cita informācija”).

Ja kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem, lietojot *Intrarosa*, parādās pirmo reizi, nekavējoties pārtrauciet tā lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kad nepieciešama īpaša piesardzība, lietojot *Intrarosa*

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet savu ārstu, ja Jums kādreiz ir bijusi kāda no turpmāk norādītajām problēmām, jo ārstēšanas ar *Intrarosa* laikā tās var atgriezties vai paasināties. Ja Jums ir kāda no problēmām, Jums jātiekas ar ārstu biežāk, lai veiktu pārbaudes.

- Fibroīdi dzemdē.
- Dzemdes gļotādas augšana ārpus dzemdes (endometrioze) vai anamnēzē ir pārmērīga dzemdes gļotādas augšana (endometrija hiperplāzija).
- Paaugstināts trombu veidošanās risks (skatīt “Trombi vēnā (tromboze)”).
- Paaugstināts pret estrogēniem jutīgā vēža risks (piemēram, mātei, mātai vai vecmāmiņai ir bijis krūts vēzis).
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Aknu slimības, piemēram, labdabīgs aknu audzējs.
- Diabēts.
- Žultsakmeņi.
- Migrēna vai (smagas) galvassāpes.
- Imūnsistēmas slimība, kas skar daudzus ķermeņa orgānus (sistēmiska sarkanā vilkēde, *SLE*).
- Epilepsija.
- Astma.
- Slimība, kas ietekmē bungādiņas un dzirdi (otoskleroze).
- Ļoti augsts tauku saturs asinīs (triglicerīdi).
- Šķidruma aizture sirds vai nieru problēmu dēļ.

Pārtrauciet lietot *Intrarosa* un nekavējoties sazinieties ar ārstu

Ja, lietojot HAT, novērojat kādu no turpmāk minētajiem gadījumiem:

- jebkurš stāvoklis, kas minēts nodaļā “Nelietojiet *Intrarosa*”;
- ādas vai acu baltumu dzelte. Tās var būt aknu slimības pazīmes;
- ja esat stāvoklī;
- ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- migrēnai līdzīgas galvassāpes, kas notiek pirmo reizi;
- ja pamanāt tromba pazīmes, tādas kā:
 - sāpīgs kāju pietūkums un apsārtums,
 - pēkšņas sāpes krūtīs,
 - apgrūtināta elpošana.

Lai saņemtu vairāk informācijas, skatiet “Trombi vēnā (tromboze)”.

Piezīme. *Intrarosa* nav kontracepcijas līdzeklis. Ja ir pagājuši mazāk nekā 12 mēneši no Jūsu pēdējā menstruāciju perioda vai Jums ir mazāk par 50 gadiem, Jums joprojām var būt nepieciešams izmantot papildu kontracepciju, lai novērstu grūtniecību. Konsultējieties ar savu ārstu.

HAT un vēzis

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar pašreizēju vai agrāku vēža slimību.

Pārmērīga dzemdes gļotādas sabiezēšana (endometrija hiperplāzija) un dzemdes gļotādas vēzis (endometrija vēzis)

Lietojot tikai estrogēnus saturošas HAT tabletes ilgstoši, iespējams, palielinās dzemdes gļotādas (endometrija) vēža risks. *Intrarosa* nestimulē endometriju, kā to pierāda dzemdes gļotādas atrofija visām sievietēm, kuras ārstētas ar *Intrarosa* vienu gadu klīnisko pētījumu laikā.

Nav skaidrs, vai pastāv risks, lietojot *Intrarosa* ilgstoši (vairāk nekā vienu gadu) ārstēšanai. Tomēr ir pierādīts, ka *Intrarosa* ir ļoti zema absorbcija asinīs, tādēļ progestagēna pievienošana nav nepieciešama.

Ja Jums ir asiņošana vai smērēšanās, parasti par to nav jāuztraucas, bet Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu. Tā varētu būt zīme, ka Jūsu endometrijs ir kļuvis biežāks.

Šādi riski attiecas uz HAT zālēm, kas cirkulē asinīs. Tomēr *Intrarosa* ir vietējā ārstēšana makstī, un uzsūkšanās asinīs ir ļoti zema. Mazāk iespējams, ka turpmāk minētie stāvokļi pasliktināsies vai atgriezīsies ārstēšanas ar *Intrarosa* laikā, bet, ja Jums rodas bažas, sazinieties ar savu ārstu.

Krūts vēzis

Pierādījumi liecina, ka kombinēta estrogēna-progestogēna lietošana un, iespējams, arī tikai estrogēnu saturošu HAT lietošana palielina krūts vēža risku. Papildu risks ir atkarīgs no tā, cik ilgi Jūs lietojat HAT. Papildu risks kļūst skaidrs dažu gadu laikā. Tomēr pēc ārstēšanas pārtraukšanas tas normalizējas dažu gadu laikā (ne vairāk kā 5).

Regulāri pārbaudiet savas krūtis. Apmeklējiet savu ārstu, ja novērojat kādas izmaiņas, piemēram:

- bedrīšu veidošanās ādā;
- krūtsgala izmaiņas;
- jebkādi sabiezējumi, kurus varat redzēt vai sajūst.

Turklāt Jums ir ieteicams piedalīties mamogrāfijas skrīninga programmās, kad Jums tās tiek piedāvātas.

Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir rets — daudz retāks nekā krūts vēzis. Tikai estrogēnu saturošu zāļu lietošana HAT terapijā ir bijusi saistīta ar nelielu paaugstinātu olnīcu vēža saslimšanas risku.

Līdz ar vecumu palielinās risks saslimt ar olnīcu vēzi. Piemēram, starp sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelieto HAT, apmēram 2 sievietēm no 2000 tiks diagnosticēts olnīcu vēzis 5 gadu periodā. Starp sievietēm, kuras lietojušas HAT 5 gadus, būs apmēram 3 gadījumi uz 2000 lietotājām (t. i., apmēram 1 papildu gadījums).

Olnīcu un krūts vēža gadījumi tiek reti ziņoti starp sievietēm, kuru terapijā 52 nedēļas izmantots 6,5 mg prasterons.

HAT ietekme uz sirdi un cirkulāciju

Intrarosa iedarbība nav pētīta sievietēm ar tromboemboliskām slimībām, nekontrolētu hipertensiju vai sirds slimībām.

Trombi vēnā (tromboze)

Trombu risks vēnās ir apmēram 1,3 līdz 3 reizes augstāks HAT lietotājiem nekā tiem, kas HAT nelieto, īpaši pirmajā lietošanas gadā.

Trombu veidošanās var būt bīstama un, ja trombs nokļūst plaušās, tas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu, gēbšanu vai pat nāvi.

Kļūstot vecākam, ir lielāka iespēja, ka vēnās radīsies trombs, ja kas no turpmāk norādītā attiecas uz Jums. Informējiet savu ārstu, ja kāda no šīm situācijām attiecas uz Jums:

- Jūs nevarat ilgstoši staigāt pēc smagas operācijas, savainojuma vai slimības (skatiet arī 3. punktu “Ja Jums nepieciešama operācija”);
- Jums ir ievērojama liekā ķermeņa masa (BMI > 30 kg/m²);
- Jums ir asins recēšanas problēmas, kurām nepieciešama ilgtermiņa ārstēšana ar zālēm, kas tiek izmantotas, lai novērstu trombu veidošanos;
- ja kādam no Jūsu tuviem radiniekiem kādreiz ir bijis trombs kājās, plaušās vai citā orgānā;
- Jums ir sistēmiskā sarkanā vilkēde (SLE);
- Jums ir vēzis.

Lai uzzinātu par tromba pazīmēm, skatiet “Pārtrauciet lietot *Intrarosa* un nekavējoties sazinieties ar ārstu”.

Klīniskajos pētījumos nav novērota dziļo vēnu tromboze ar intravaginālo prasteronu, tomēr ir novērots viens plaušu embolijas gadījums, kura rašanās ir mazāka *Intrarosa* grupā nekā placebo grupā.

Salīdzinājums

Attiecībā uz sievietēm pēc 50 gadu vecuma, kuras nelieto HAT, 5 gadu periodā vidēji 4 līdz 7 sievietēm no 1000 sagaidāms trombs vēnā.

Sirds slimības (sirdslēkmes) / hipertensija

Sievietēm, kuras lieto tikai estrogēna terapiju, nav paaugstināta sirds slimību attīstības risks.

Insults

Insulta risks ir aptuveni 1,5 reizes augstāks HAT lietotājiem nekā tiem, kuras to nelieto. Papildus insulta gadījumu skaits HAT lietošanas dēļ palielinās ar vecumu.

Intrarosa klīnisko pētījumu laikā nav novērots neviens insulta gadījums.

Salīdzinājums

Attiecībā uz sievietēm pēc 50 gadu vecuma, kuras nelieto HAT, 5 gadu periodā vidēji 8 sievietēm no 1000 sagaidāms insults. Attiecībā uz sievietēm pēc 50 gadu vecuma, kuras lieto HAT, 5 gadu periodā 11 sievietēm no 1000 sagaidāms insults (t. i., 3 papildu gadījumi).

Citi nosacījumi

- HAT nenovērsīs atmiņas zudumu. Ir daži pierādījumi par augstāku atmiņas zuduma risku sievietēm, kuras sāk lietot HAT pēc 65 gadu vecuma. Konsultējieties ar savu ārstu.
- Jums var būt izdalījumi no maksts, jo kusīs “cieto tauku bāze”, kas ārstēšanas dēļ palielina izdalījumus no maksts. Ja parādās izdalījumi no maksts, nav nepieciešams pārtraukt *Intrarosa* lietošanu.

- *Intrarosa* var vājināt no lateksa izgatavotu prezervatīvu, diafragmu un dzemdes kakla uznavu iedarbību.
- Ja Jums ir maksts infekcija, pirms *Intrarosa* lietošanas būs jāiziet antibiotisko līdzekļu kurss.

Bērni un pusaudži

Intrarosa tiek izmantota tikai pieaugušām sievietēm.

Citas zāles un *Intrarosa*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nav datu par efektivitāti un drošumu sievietēm, kuras pašlaik ārstē ar hormonālo terapiju, piemēram, androgēniem, HAT (tikai estrogēns vai kombinācijā ar progestogēniem).

Intrarosa izmantošana apvienojumā ar HAT (tikai estrogēns vai estrogēna-progestogēna kombinācija, vai ārstēšana ar androgēnu) vai maksts estrogēniem nav ieteicama.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība un barošana ar krūti

Intrarosa lieto tikai sievietēm pēcmēnopauses periodā. Ja esat stāvoklī, pārtrauciet *Intrarosa* lietošanu un sazinieties ar savu ārstu.

Fertilitāte

Intrarosa nav paredzētas sievietēm reproduktīvajā vecumā. Vēl nav zināms, vai šīs zāles ietekmē fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Intrarosa neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot *Intrarosa*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ir norādījis ārsts vai farmaceits. Ja Jums ir kādas neskaidrības, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts centīsies parakstīt mazāko devu, lai ārstētu Jūsu simptomus tik īsu laiku, cik nepieciešams. Konsultējieties ar ārstu, ja domājat, ka šī deva ir pārāk stipra vai nav pietiekami stipra.

Cik daudz lietot

Izmantojiet vienu pesāriju reizi dienā pirms gulētiešanas.

Kā izmantot

Ievietojiet pesāriju makstī ar pirkstu vai ar aplikatoru, kas pievienots iepakojumā.

Rūpīgi izlasiet pamācības beigās esošās instrukcijas par to, kā lietot *Intrarosa*, pirms lietojat šīs zāles.

Cik ilgi lietot

Pēc sākotnējās lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vismaz reizi 6 mēnešos, lai pārbaudītu, vai Jums jāturpina lietot *Intrarosa*.

Ja esat lietojis vairāk *Intrarosa* nekā vajadzētu

Ieteicama maksts skalošana ar dušu.

Ja esat aizmirsis lietot *Intrarosa*

Ja esat aizmirsis lietot pesāriju, ievietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja nākamā deva ir jāievada pēc mazāk nekā 8 stundām, aizmirstā pesārija ievietošana jāizlaiž.

Aizmirstu devu nedrīkst kompensēt, ievietojot divus pesārijus.

Ja Jums nepieciešama operācija

Ja Jums ir plānota operācija, pastāstiet ķirurgam, ka Jūs lietojat *Intrarosa*. Jums var būt nepieciešams pārtraukt *Intrarosa* lietošanu 4 līdz 6 nedēļas pirms operācijas, lai mazinātu trombu rašanās risku (skatīt 2. apakšpunktu “Trombi vēnā (tromboze)”). Jautājiet ārstam, kad Jūs varat atsākt *Intrarosa* lietošanu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šādas slimības tiek biežāk ziņotas sievietēm, kuras izmanto HAT zāles, kas cirkulē asinīs, salīdzinot ar sievietēm, kas nelieto HAT. Šie riski mazāk attiecas uz vagināli ievadāmajām estrogēna terapijām:

- krūts vēzis;
- olnīcu vēzis;
- trombi kāju vēnās vai plaušās (vēnu trombembolija);
- insults;
- iespējami atmiņas zudumi, ja HAT lietošana tiek uzsākta pēc 65 gadu vecuma.

Lai iegūtu plašāku informāciju par šīm blakusparādībām, skatiet 2. apakšpunktu.

Blakusparādība, kas visbiežāk tika ziņota klīniskajos pētījumos, bija maksts izdalījumi. Iespējams, ka to izraisa cieta tauku kušana papildus sagaidāmajam maksts izdalījumu pieaugumam terapijas rezultātā. Maksts izdalījumu gadījumā nav nepieciešams pārtraukt *Intrarosa* lietošanu.

Ziņots arī par šādām blakusparādībām:

- “bieži” (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem): patoloģiska *Pap* uztriepe (galvenokārt *ASCUS* vai *LGSIL*), ķermeņa masas svārstības (palielinās vai samazinās);
- “retāk” (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem): labdabīgi dzemdes vai dzemdes kakla polipi, labdabīgs veidojums krūtīs.

Attiecībā uz HAT, kas satur estrogēnus, bet bez *Intrarosa* klīnisko pētījumu laikā, novērotas šādas blakusparādības:

- žultspūšļa slimības;
- dažādas ādas slimības:
 - ādas, īpaši sejas vai kakla, krāsas izmaiņas, sauktas par “grūtniecības plankumiem” (hloazmu);
 - sāpīgi, sarkanīgi ādas mezgliņi (mezglainā eritēma);
 - izsitumi ar mērķa formas apsārtumu vai čulām (daudzformu eritēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī

tieši, izmantojot V pielikumā uzskaitīto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Intrarosa*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur *Intrarosa*

- Aktīvā viela ir prasterons. Katrs pesārijs satur 6,5 mg prasterona.
- Vienīgā cita sastāvdaļa ir cietie tauki (*adepts solidus*).

Kā izskatās *Intrarosa* un iepakojuma saturs

Intrarosa ir balts līdz gandrīz balts lodes formas pesārijs, aptuveni 28 mm garš un 9 mm diametrā tā platākajā galā.

Aplikators ir izgatavots no ZBPE un 1 % krāsvielas (titāna dioksīds).

Pieejams blisteru iepakojumos, kas satur 28 pesārijus un 6 aplikatorus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Briselē
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

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

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH

Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37

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

Theramex Ireland Limited

Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800 100 350

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

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

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

Theramex Poland sp. z o.o.

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

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

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

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

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0) 3330096795

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

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruost

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

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

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Instrukcijas par *Intrarosa* lietošanu

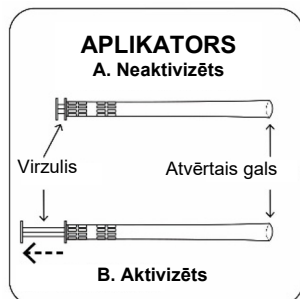
Kā vajadzētu izmantot *Intrarosa*

- Ievietojiet vienu prasterona pesāriju makstī, izmantojot aplikatoru vai pirkstu, reizi dienā pirms gulētiešanas.

Pirms sākat lietošanu

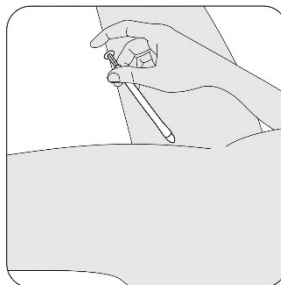
- Iztukšojiet urīnpūsli un nomazgājiet rokas, pirms darbojaties ar pesāriju un aplikatoru.
- Atplēsiēt vienu iepakoto pesāriju no 7 pesāriju sloksnes.

A. Aplikatora izmantošana



1. SOLIS

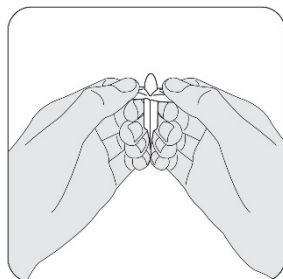
- 1A. Izņemiet no iepakojuma 1 aplikatoru.
- 1B. Pavelciēt atpakaļ virzuli, līdz tas apstājas, lai aktivizētu aplikatoru. Pirms lietošanas ir jāaktivizē aplikators. Novietojiet aplikatoru uz tīras virsmas.



5. SOLIS

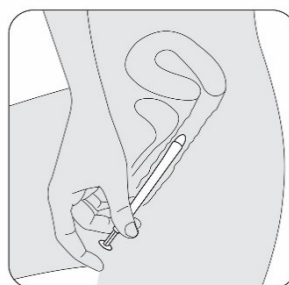
- Izvēlieties Jums visērtāko pozū pesārija ievietošanai.

5a. Guļoša pozīcija

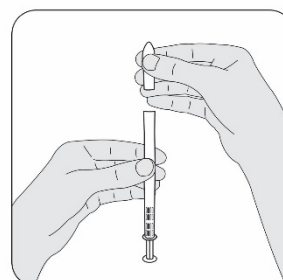


2. SOLIS

- Lēnām atplēsiēt plastmasas joslas uz pesārija, joprojām turot pesāriju pirkstos.
- Uzmanīgi izņemiet pesāriju no plastmasas iepakojuma.
- Ja pesārijs nokrīt uz nesanitāras virsmas, aizstājiet to ar jaunu.

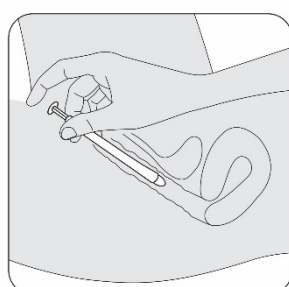


5b. Stāvēt kājās



3. SOLIS

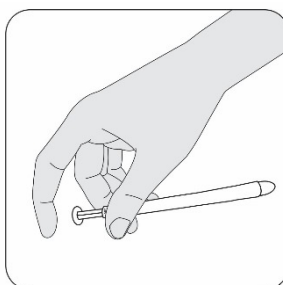
- Novietojiet pesārija plakano galu aktivizētā aplikatora atvērtajā galā, kā parādīts. Tagad Jūs esat gatavs ievietot pesāriju makstī.



6. SOLIS

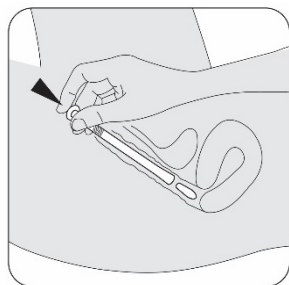
- Uzmanīgi iebīdiēt aplikatora pesārija galu savā makstī, cik dziļi iespējams, nejutot diskomfortu.

Neizmantojiet spēku.



4. SOLIS

- Turiet aplikatoru ar īkšķi un vidējo pirkstu.
- Atstājiet brīvu rādītājpirkstu, lai nospieātu aplikatora virzuli pēc tam, kad aplikators ir ievietots makstī.



7. SOLIS

- Nospiediet aplikatora virzuli ar rādītājpirkstu, lai atbrīvotu pesāriju.
- Noņemiet aplikatoru. Nomazgājiet vai izmetiet to pēc tam, kad tas lietots vienu nedēļu (nodrošināti divi papildu aplikatori).
- Lai nomazgātu aplikatoru:
 - Sadaliet pa daļām;
 - Skalojiet abas daļas tekošā ūdenī 30 sekundes;
 - Nosusiniet ar papīra dvieli un salieciet atkal kopā.Glabājiet tīrā vietā.

B. Izmantojot pirkstu

Izpildiet 2. solī minētos norādījumus un pēc tam ievietojiet pesāriju makstī ar pirkstu, cik dziļi iespējams, nejūtot diskomfortu. **Neizmantojiet spēku.**

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par iepriekš minēto zāļu neintervences PASS galīgā pētījuma ziņojumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Intrarosa (prasterone) tiek svītrotā no papildu uzraudzības saraksta, jo ir izpildīts reģistrācijas apliecības nosacījums. Tas attiecas uz neintervences PASS — zāļu lietošanas pētījumu (*Drug Utilisation Study-DUS*), lai aprakstītu sākotnējos raksturlielumus, lietošanas modeļus ES sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras uzsāk ārstēšanu ar Intrarosa, un novērtētu, vai ES zāļu izrakstītāji ievēro ES zāļu aprakstā norādītās kontrindikācijas.

Tādēļ no zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas tiek svītrots apgalvojums, ka šīs zāles ir pakļautas papildu uzraudzībai un ka tas ļaus ātri identificēt jaunu drošuma informāciju, kurā attēlots melns apgriezts vienādmalu trīsstūris.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja iespēju ieviest izmaiņas vietējo pārstāvju sarakstā.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par iepriekšminēto zāļu pētījuma rezultātiem, *CHMP* uzskata, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir nemainīga, ņemot vērā ierosinātās izmaiņas produkta informācijā.

CHMP uzskata, ka iepriekš minēto zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumi ir jāmaina.