

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intrarosa 6,5 mg ovule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ovule bevat 6,5 mg prasteron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ovule

Witte tot gebroken witte, kogelvormige ovule met een lengte van ongeveer 28 mm en aan het breedste uiteinde een diameter van 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intrarosa is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 6,5 mg prasteron (één ovule) eenmaal daags voor het slapengaan.

Voor de behandeling van postmenopauzale klachten mag alleen met Intrarosa worden gestart als de symptomen een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen dient ten minste elke 6 maanden opnieuw een zorgvuldige afweging plaats te vinden van de voordelen en risico's, en Intrarosa mag alleen worden voortgezet zo lang de voordelen groter zijn dan de risico's.

Een gemiste dosis moet zo snel mogelijk alsnog worden ingebracht. Als de tijd tot de volgende dosis minder dan 8 uur is, moet de patiënte echter de gemiste ovule overslaan. Niet twee ovules inbrengen om een vergeten dosis in te halen.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij oudere vrouwen.

Patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis

Aangezien Intrarosa lokaal in de vagina werkt, is voor postmenopauzale vrouwen met een nier- en/of leverfunctiestoornis of een andere systemische anomalie of ziekte geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Intrarosa bij vrouwelijke kinderen in welke leeftijdsgroep dan ook voor de indicatie vulvaire en vaginale atrofie als gevolg van de menopauze.

Wijze van toediening

Vaginaal gebruik

Intrarosa kan in de vagina worden ingebracht met de vinger of met een applicator die in de betreffende verpakking is meegeleverd.

De ovule moet zo ver als het gaat zonder te forceren in de vagina worden ingebracht.

Bij inbrenging met een applicator moeten de volgende stappen worden gevolgd:

1. De applicator moet voor gebruik worden geactiveerd (door de zuiger op te trekken).
2. Het platte uiteinde van de ovule moet in het open uiteinde van de geactiveerde applicator worden geplaatst.
3. De applicator moet zo ver als het gaat zonder te forceren in de vagina worden ingebracht.
4. Om de ovule af te geven, moet de zuiger van de applicator worden ingedrukt.
5. Vervolgens de applicator terugtrekken en uit elkaar halen, en de twee delen van de applicator 30 seconden onder stromend water afspoelen en daarna afvegen met een papieren doekje en weer in elkaar zetten. De applicator moet tot het volgende gebruik op een schone plaats worden bewaard.
6. Elke applicator mag een week worden gebruikt en moet daarna worden weggegooid (twee extra applicators zijn meegeleverd).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof;
- onverklaarde vaginale bloeding;
- bekende, eerdere of vermoedelijke borstkanker;
- bekende of vermoedelijke oestrogeengevoelige maligne tumoren (bijv. endometriumkanker);
- onbehandelde hyperplasie van het endometrium;
- acute leveraandoening of een voorgeschiedenis van leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- eerdere of bestaande veneuze trombo-embolie (VTE) (diepe veneuze trombose, longembolie);
- bekende trombofiele stoornissen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombinedeficiëntie, zie rubriek 4.4);
- actieve of recente, arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct);
- porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor de behandeling van postmenopauzale klachten mag alleen met Intrarosa worden gestart als de symptomen een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit. In alle gevallen dient ten minste elke 6 maanden opnieuw een zorgvuldige afweging plaats te vinden van de voordelen en risico's, en Intrarosa mag alleen worden voortgezet zo lang de voordelen groter zijn dan de risico's na overleg van de patiënte met haar arts.

Medisch onderzoek/controle

Voor de aanvang van behandeling met Intrarosa moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen. Lichamelijk onderzoek (inclusief gynaecologisch en borstonderzoek) dient te worden verricht op geleide van de anamnese, de contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik overeenkomstig de beslissing van haar arts. Tijdens de behandeling wordt regelmatige controle aanbevolen. De frequentie en de aard van de controles worden aangepast aan de individuele noodzaak voor de vrouw. Vrouwen moet worden verteld welke veranderingen in hun borsten zij moeten melden bij hun arts of verpleegkundige (zie hieronder onder 'Borstkanker'). Onderzoek, inclusief uitstrijkjes en bloeddrukmetingen, dient te

worden uitgevoerd in overeenstemming met de geldende screeningspraktijk, rekening houdend met de medische noodzaak voor de individuele vrouw.

Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is

- Patiënten die een van de volgende aandoeningen hebben of in het verleden hebben gehad en/of bij wie een van de volgende aandoeningen verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkomen of verergeren tijdens de behandeling met Intrarosa, dit geldt in het bijzonder voor:
 - leiomyoom (vleesboom) of endometriose;
 - risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen (zie hieronder);
 - risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren, dat wil zeggen borstkanker bij een eerstegraads familielid;
 - hypertensie;
 - leveraandoeningen (bijvoorbeeld leveradenoom);
 - diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen;
 - cholelithiasis;
 - migraine of (ernstige) hoofdpijn;
 - systemische lupus erythematoses;
 - een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie hieronder);
 - epilepsie;
 - astma;
 - otosclerose.

Aanleidingen om de behandeling direct te staken

De behandeling moet worden gestaakt als er een contra-indicatie wordt gevonden en in de volgende situatie:

- geelzucht of verslechtering van de leverfuncties;
- significant verhoogde bloeddruk;
- nieuw optreden van migraineachtige hoofdpijn;
- zwangerschap.

Hyperplasie en carcinoom van het endometrium

- Oestrogeen is een metabool van prasteron. Bij vrouwen met een intacte uterus die gedurende langere perioden behandeld zijn met exogene oestrogenen, is er een verhoogde kans op endometriumhyperplasie en -carcinoom. Tijdens de klinische onderzoeken zijn bij vrouwen die 52 weken zijn behandeld geen gevallen van endometriumhyperplasie gerapporteerd. Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met endometriumhyperplasie.
- Voor oestrogeenmiddelen voor vaginale toediening waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft, wordt toevoeging van een progestageen niet aangeraden.
- De veiligheid voor het endometrium van langdurig of lokaal vaginaal toegediend prasteron is niet langer dan een jaar onderzocht. Daarom moet de behandeling bij herhaling ten minste jaarlijks opnieuw worden beoordeeld.
- Als er op enig moment tijdens de behandeling bloeding of spotting optreedt, moet de oorzaak daarvan worden onderzocht om een maligniteit uit te sluiten, zo nodig door middel van een endometriumbiopsie.
- Stimulatie door oestrogeen alleen kan leiden tot premaligne of maligne veranderingen in de resthaarden van endometriose. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van dit middel bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan wegens endometriose, vooral bij vrouwen met bekende resthaarden aangezien intravaginaal prasteron niet is onderzocht bij vrouwen met endometriose.

Prasteron wordt gemetaboliseerd tot oestrogene verbindingen. De volgende risico's zijn in verband gebracht met systemische hormonale substitutietherapie (HST) en gelden in mindere mate voor

oestrogeenmiddelen voor vaginale toediening waarvan de systemische blootstelling aan oestrogeen binnen het normale postmenopauzale bereik blijft. Met deze risico's moet echter rekening worden gehouden in geval van langdurig of herhaald gebruik van dit middel.

Borstkanker

Bij vrouwen die HST met oestrogeen/progestageen en mogelijk ook systemische HST met alleen oestrogeen krijgen, zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op borstkanker, die afhankelijk is van de duur van de HST. De verhoging van het risico wordt meetbaar binnen een paar jaar gebruik, maar het risico daalt binnen een aantal (maximaal vijf) jaar na het stoppen van de behandeling weer naar de baselinewaarde.

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met actieve of eerdere borstkanker. Bij 1196 vrouwen die zijn blootgesteld aan de dosis van 6,5 mg, is één geval van borstkanker in week 52 gerapporteerd, wat lager is dan de incidentie die in de normale populatie met dezelfde leeftijd wordt waargenomen.

Ovariumkanker

Ovariumkanker is veel zeldzamer dan borstkanker.

Epidemiologisch bewijs uit een grote meta-analyse duidt op een licht verhoogd risico bij vrouwen die systemische HST op basis van alleen oestrogeen krijgen, wat zich openbaart binnen vijf jaar gebruik en mettertijd afneemt na stopzetting van de therapie.

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met actieve of eerdere ovariumkanker. Bij 1196 vrouwen die zijn blootgesteld aan de dosis van 6,5 mg, is één geval van ovariumkanker gerapporteerd, wat hoger is dan de incidentie die in de normale populatie met dezelfde leeftijd wordt waargenomen. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit geval aanwezig was voor de behandeling startte en de vrouw een BRCA1-mutatie had.

Abnormaal uitstrijkje

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met een abnormaal uitstrijkje (atypische plaveiselcellen met onduidelijke betekenis (ASCUS)) of erger. Er zijn gevallen van abnormale uitstrijkjes met als uitslag ASCUS of laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie (LSIL) gerapporteerd bij vrouwen die zijn behandeld met de dosis van 6,5 mg (frequentie: vaak).

Veneuze trombo-embolie

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met een bestaande of eerdere veneuze trombo-embolische aandoening.

- Systemische HST geeft een 1,3 tot 3 keer zo hoog risico op het ontstaan van veneuze trombo-embolie (VTE), dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. De waarschijnlijkheid hiervan is in het eerste jaar van de HST groter dan erna (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een bekende trombofiele status hebben een verhoogd risico op VTE; HST kan dat risico nog groter maken. Bij deze patiënten is HST daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn bijvoorbeeld oestrogeengebruik, hogere leeftijd, grote operaties, langdurige immobilisatie, obesitas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), zwangerschap, kraambed, systemische lupus erythematoses (SLE) en kanker. Er is geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE.
Net als bij alle postoperatieve patiënten moeten na een operatie profylactische maatregelen worden overwogen om VTE te voorkomen. Als een electieve operatie wordt gevolgd door langdurige immobilisatie, wordt aangeraden om 4 tot 6 weken voor de operatie de HST tijdelijk te stoppen. De behandeling mag niet worden hervat voordat de vrouw volledig gemobiliseerd is.
- Aan vrouwen zonder voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na zorgvuldige voorlichting over de beperkingen ervan (niet alle trombofiele aandoeningen kunnen met screening worden opgespoord).

Als bij familieleden een trombofiele aandoening is vastgesteld die zich onderscheidt van trombose of als de aandoening 'ernstig' is (bijv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiënties of een combinatie van aandoeningen), is HST gecontra-indiceerd.

- Bij vrouwen die al chronisch met anticoagulantia worden behandeld, dient een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen van de behandeling te worden gemaakt.
- Als na het begin van de behandeling VTE optreedt, dient de toepassing van Intrarosa te worden gestaakt. De patiënten krijgen de instructie om direct contact op te nemen met hun arts als er symptomen optreden die kunnen wijzen op trombo-embolie (bijv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, kortademigheid).

Tijdens klinische onderzoeken is één geval van longembolie gerapporteerd in de groep die een dosis van 6,5 mg kreeg en één in de placebogroep.

Coronaire hartziekte (CHZ)/hypertensie

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met ongecontroleerde hypertensie (bloeddruk hoger dan 140/90 mmHg) en cardiovasculaire aandoening. In klinische onderzoeken zijn gevallen van hypertensie met de frequentie 'soms' gerapporteerd en in beide groepen (6,5 mg prasteron en placebo) werd een vergelijkbare incidentie waargenomen. Er is geen enkel geval van coronaire hartziekte gerapporteerd tijdens klinische onderzoeken.

Ischemisch cerebrovasculair accident

Systemische therapie met alleen oestrogeen geeft een 1,5 keer zo hoog risico op een ischemisch cardiovasculair accident. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of met de tijd sinds de menopauze. Maar doordat het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) op baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.8).

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met een bestaande of eerdere arteriële trombo-embolische aandoening. Tijdens klinische onderzoeken zijn geen gevallen van arteriële trombo-embolische aandoeningen gerapporteerd.

Andere aandoeningen die met HST zijn waargenomen

- Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten daarom zorgvuldig worden geobserveerd.
- Vrouwen met pre-existente hypertriglyceridemie moeten tijdens HST zorgvuldig worden gecontroleerd. Er is namelijk bij deze aandoening tijdens oestrogeentherapie melding gemaakt van zeldzame gevallen van een sterke stijging van plasmatriglyceriden, met pancreatitis als gevolg.
- Oestrogenen verhogen de hoeveelheid thyroxinebindend globuline (TBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van totaal schildklierhormoon [gemeten met eiwitgebonden jodium (PBI)], T4 (gemeten met kolom- of radio-immunoassay) of T3 (gemeten met radio-immunoassay). De T3-resine-uptake is verminderd. Dit weerspiegelt de verhoogde TBG. De concentraties vrij T4 en vrij T3 zijn onveranderd. Andere bindende eiwitten in het serum kunnen verhoogd zijn, namelijk cortisolbindend globuline (CBG) en sekshormoonbindend globuline (SHBG), wat leidt tot verhoogde serumspiegels van respectievelijk corticosteroiden en geslachtshormonen. De concentraties van vrij of biologisch actief hormoon veranderen niet. Ook andere plasma-eiwitten kunnen verhoogd zijn (angiotensinogeen/reninesubstraat, alfa-I-antitrypsine, ceruloplasmine).
- Toepassing van HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op mogelijke dementie bij vrouwen die na de leeftijd van 65 jaar beginnen met het gebruik van continue HST met oestrogeen/progestageen of met alleen oestrogeen.

Geen van deze aandoeningen zijn met Intrarosa waargenomen tijdens de klinische onderzoeken. Vrouwen met een vaginale infectie moeten met passende antimicrobiële middelen worden behandeld voordat met Intrarosa wordt gestart.

Door het smelten van de basis van hard vet bovenop een verwachte toename van vaginale afscheiding door de behandeling kan vaginale afscheiding ontstaan, hoewel Intrarosa er niet voor hoeft te worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van Intrarosa met condooms, diafragma's of ovules van latex moet worden vermeden omdat het rubber beschadigd kan raken door het preparaat.

Intrarosa is niet onderzocht bij vrouwen met een lopende hormonale behandeling: HST (oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen) of androgeenbehandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met systemische HST (alleen oestrogeen of combinatie oestrogeen/progestageen of androgeenbehandeling) of vaginale oestrogenen is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Intrarosa is niet geïndiceerd voor gebruik bij premenopauzale vrouwen die kinderen kunnen krijgen, met inbegrip van zwangere vrouwen.

Als de vrouw tijdens behandeling met Intrarosa zwanger wordt, dient de behandeling direct te worden gestaakt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Intrarosa bij zwangere vrouwen.

Er is geen dieronderzoek naar reproductietoxiciteit verricht (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Intrarosa is niet geïndiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Intrarosa is niet geïndiceerd bij vruchtbare vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Intrarosa heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest waargenomen bijwerking was vaginale afscheiding. Dit komt door het smelten van het harde vet dat als vehiculum wordt gebruikt, bovenop de verwachte toename van vaginale afscheiding door de behandeling. Intrarosa hoeft niet te worden stopgezet als vaginale afscheiding optreedt (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn waargenomen met prasteron 6,5 mg ovules, staan in onderstaande tabel 1 vermeld.

Tabel 1: bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken met prasteron 6,5 mg ovules

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Afscheiding uit de inbrenghaals	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Abnormaal uitstrijkje (voornamelijk ASCUS of LSIL)	Baarmoederhals-/baarmoederpoliepen Borstmassa (benigne)
Onderzoeken	Gewichtsschommelingen	-

Risico op borstkanker

- Bij vrouwen die meer dan 5 jaar lang combinatie-HST hebben gebruikt, werd een tweemaal zo hoog risico op borstkanker gerapporteerd.
- De verhoging van het risico bij gebruiksters van HST met alleen oestrogeen is aanzienlijk lager dan die bij gebruiksters van oestrogeen-progestageencombinaties.
- De hoogte van het risico is afhankelijk van de duur van het gebruik (zie rubriek 4.4).
- De resultaten van het grootste gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek (WHI-onderzoek) en het grootste epidemiologische onderzoek (MWS) worden gepresenteerd.

Million Women Study – Geschat additioneel risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Extra gevallen per 1000 nooit-gebruiksters van HST over een periode van 5 jaar*1	Relatief risico & 95% BI#	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% BI)
		HST oestrogeen alleen	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Totale relatieve risico. Het relatieve risico is niet constant, maar neemt toe met de duur van het gebruik

NB: Omdat de achtergrondincidentie van borstkanker verschilt per EU-land, zal het aantal extra gevallen van borstkanker proportioneel meeveranderen.

Amerikaans WHI-onderzoek – additioneel risico op borstkanker na 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in placeboarm over 5 jaar	Relatief risico & 95% BI#	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar (95% Bi)
		CEE oestrogeen alleen	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Ovariumkanker

Gebruik van HST met alleen oestrogeen of oestrogeen-progestageencombinaties is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op het krijgen van de diagnose ovariumkanker (zie rubriek 4.4).

Een meta-analyse van 52 epidemiologische onderzoeken meldde een verhoogd risico op ovariumkanker bij vrouwen die momenteel HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% BI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2000 gebruiksters. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen er ongeveer 2 per 2000 in een periode van vijf jaar de diagnose ovariumkanker.

1 *Afgeleid van de baseline-incidentie in ontwikkelde landen.

2 *WHI-onderzoek bij vrouwen zonder uterus: er werd geen toename van het borstkankerrisico gevonden.

Risico op veneuze trombo-embolie

HST geeft een 1,3 tot 3 keer zo hoog relatief risico op het optreden van VTE, dat wil zeggen diepe veneuze trombose of longembolie. Het risico op VTE is in het eerste jaar met HST groter dan erna (zie rubriek 4.4). De resultaten van het WHI-onderzoek worden gepresenteerd:

WHI-onderzoek – Additioneel risico op VTE over 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in placeboarm over 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters
Oraal oestrogeen alleen*3			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Risico op coronaire hartziekte (CHZ)

- Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruiksters van HST met een oestrogeen-progestageencombinatie die ouder zijn dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Risico op ischemisch cerebrovasculair accident

- Het gebruik van oestrogeen alleen en oestrogeen-progestageencombinatietherapie geeft een 1,5 keer zo hoog relatief risico op ischemisch cardiovasculair accident. Het risico op hemorragisch CVA neemt niet toe bij het gebruik van HST.
- Het relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar omdat het risico op baseline sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het algehele risico op CVA bij vrouwen die HST gebruiken, toenemen met de leeftijd (zie rubriek 4.4).

WHI-onderzoeken gecombineerd – Additioneel risico op ischemisch CVA*4 over 5 jaar gebruik

Leeftijdsgroep (jaren)	Incidentie per 1000 vrouwen in placeboarm over 5 jaar	Relatief risico en 95% BI	Extra gevallen per 1000 HST-gebruiksters over een periode van 5 jaar
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd in verband met oestrogeen-progestageentherapie:

- *aandoeningen van de galblaas;*
- *huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vasculaire purpura;*
- *mogelijke dementie boven de leeftijd van 65 jaar (zie rubriek 4.4).*

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt een vaginale douche aanbevolen.

³ *Onderzoek bij vrouwen zonder uterus

⁴ *Er werd geen onderscheid gemaakt tussen ischemisch en hemorragisch CVA

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel, ATC-code: G03XX01.

Werkingsmechanisme

Intrarosa bevat de werkzame stof prasteron, d.w.z. dehydro-epiandrosteron (DHEA), dat biochemisch en biologisch identiek is aan het endogene humane DHEA, een voorlopersteroïde die op zichzelf inactief is en wordt omgezet in oestrogenen en androgenen. Intrarosa verschilt dus van de oestrogeenpreparaten omdat het ook androgeenmetabolieten afgeeft.

Er wordt een oestrogeen-gemedieerde toename van het aantal oppervlakkige en intermediaire cellen en afname van het aantal parabasale cellen in het vaginaslijmvlies opgemerkt. Daarnaast daalde de vaginale pH richting het normale bereik, waardoor de groei van de normale bacterieflora wordt bevorderd.

Klinische werkzaamheid

Fysiologische responsen (objectieve metingen)

De werkzaamheidsgegevens waren afkomstig van twee Amerikaanse en Canadese gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III-hoofdonderzoeken (ERC-231/Trial 1 en ERC-238/Trial 2), die waren uitgevoerd met postmenopauzale vrouwen van 40 tot 80 jaar (gemiddelde leeftijd = 58,6 jaar in Trial 1 en 59,5 jaar in Trial 2) met vulvaire en vaginale atrofie (VVA). Op baseline hadden de vrouwen $\leq 5,0\%$ oppervlakkige cellen in het uitstrijkje, een vaginale pH $> 5,0$ en hadden ze vastgestelde dyspareunie (matig tot ernstig) als hun meest hinderlijke symptoom (*most bothersome symptom*, MBS) van VVA. Na 12 weken dagelijkse behandeling met prasteron 6,5 mg ovule (n=81 in Trial 1 en n=325 in Trial 2) liet de verandering ten opzichte van baseline, in vergelijking met placebobehandeling (n=77 in Trial 1 en n=157 in Trial 2), significante verbeteringen zien van de 3 co-primaire eindpunten in vergelijking met placebo in beide onderzoeken, namelijk verhoging van het percentage oppervlakkige cellen ($p < 0,0001$), verlaging van het percentage parabasale cellen ($p < 0,0001$) en verlaging van de vaginale pH ($p < 0,0001$).

Symptomen (subjectieve metingen)

Het meest hinderlijke symptoom (MBS) dyspareunie (coprimair eindpunt) werd beoordeeld op baseline en na 12 weken met de volgende scores voor ernst: geen=0, licht=1, matig=2, ernstig=3. In tabel 2 staat de gemiddelde verandering in ernstscores voor het MBS dyspareunie na 12 weken met bijbehorende statistische toets voor het verschil vs. placebo voor Onderzoek 1 (ERC-231) en Onderzoek 2 (ERC-238).

Tabel 2: Analyse primaire werkzaamheid – Verandering ten opzichte van baseline na 12 weken voor het meest hinderlijke symptoom dyspareunie (ITT-populatie; LOCF)

Onderzoek	Dyspareunie		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-waarde
Onderzoek 1	-1,27	-0,87	0,0132
Onderzoek 2	-1,42	-1,06	0,0002

In tabel 3 staat het percentage proefpersonen dat een verandering ten opzichte van baseline meldde voor hun MBS dyspareunie in week 12. 'Verbetering' werd gedefinieerd als een vermindering van de ernstscores van 1 of meer. 'Verlichting' werd gedefinieerd als geen of lichte symptomen in week 12.

'Aanzienlijke verbetering' werd beperkt tot patiënten die matige of ernstige MBS op baseline hadden en veranderden van ernstig naar licht of van ernstig of matig naar geen.

Tabel 3: Percentage patiënten met verbetering, verlichting of aanzienlijke verbetering van het MBS dyspareunie na 12 weken behandeling met Intrarosa vs. placebo (ITT, LOCF)

	Verbetering		Verlichting		Aanzienlijke verbetering	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Onderzoek 1 (Intrarosa: n= 81) (Placebo: n=77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Onderzoek 2 (Intrarosa: n=325) (Placebo: n=157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Klinische veiligheid

Behalve van de twee 12 weken durende klinische fase III-hoofdonderzoeken waren de veiligheidsgegevens van Intrarosa ook afkomstig van een niet-vergelijkend open-label veiligheidsonderzoek van een jaar.

Bij vrouwen die zijn behandeld met 6,5 mg prasteron gedurende 52 weken, zijn gevallen van borst- en ovariumkanker gemeld (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen die zijn behandeld met Intrarosa gedurende 52 weken, zijn gevallen van abnormale uitstrijkjes met als uitslag ASCUS of LSIL gemeld met de frequentie 'vaak' (zie rubriek 4.4).

Veiligheid voor het endometrium

Uit de 389 beoordeelbare afsluitende biopsieën van het endometrium die na 52 weken behandeling met Intrarosa waren uitgevoerd, kwamen geen histologische afwijkingen naar voren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Intrarosa in alle subgroepen van pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Prasteron voor toediening in de vagina is een inactieve voorloper die de vaginale cellen binnentreedt en intracellulair wordt omgezet in celspecifieke kleine hoeveelheden van zowel oestrogenen als androgenen, afhankelijk van het gehalte aan enzymen die in elk celtype tot expressie worden gebracht. De gunstige effecten op de klachten en verschijnselen van vulvaire en vaginale atrofie berusten op activering van de vaginale oestrogeen- en androgeenreceptoren.

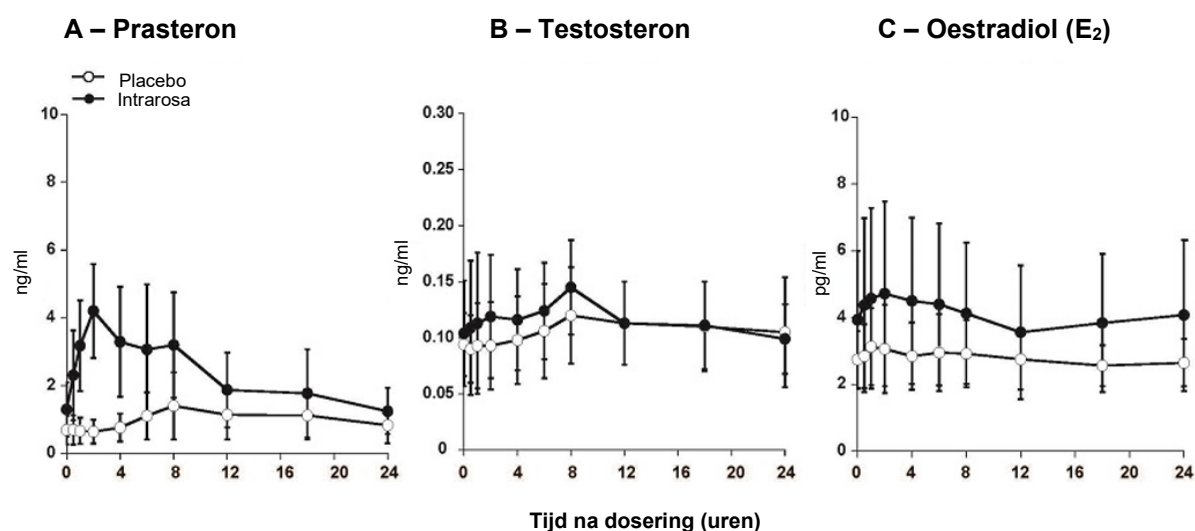
In een onderzoek met postmenopauzale vrouwen resulteerde inbrenging van de Intrarosa-ovule eenmaal daags gedurende 7 dagen in een gemiddelde C_{max} en oppervlak onder de curve van 0 tot 24 uur (AUC_{0-24}) op dag 7 van respectievelijk 4,4 ng/ml en 56,2 ng uur/ml voor prasteron: significant hogere waarden dan in de groep die placebo kreeg (tabel 4; figuur 1). De C_{max} en AUC_{0-24} van de metabolieten testosteron en oestradiol waren ook enigszins hoger bij vrouwen die waren behandeld met de Intrarosa-ovule dan bij vrouwen die placebo kregen, maar bleven allemaal binnen de normale

waarden voor postmenopauzale vrouwen (< 10 pg oestradiol/ml; $< 0,26$ ng testosteron/ml), zoals gemeten door gevalideerde massaspectrometrie-gebaseerde assays voor de onderzoeksmonsters en de referentiewaarden.

Tabel 4: $C_{\max}$ en AUC_{0-24} van prasteron, testosteron en oestradiol op dag 7 na dagelijkse inbrenging van placebo of Intrarosa (gemiddelde $\pm$ S.D.)

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

¹ : n=8



Figuur 1: Serumconcentraties van prasteron (A), testosteron (B) en oestradiol (C) gemeten gedurende 24 uur op dag 7 na dagelijkse inbrenging van placebo of Intrarosa (gemiddelde $\pm$ S.D.)

Distributie

De distributie van intravaginaal (exogeen) prasteron is voornamelijk lokaal, maar er wordt enige toename in systemische blootstelling waargenomen, vooral voor de metabolieten, maar deze ligt binnen de normale waarden.

Biotransformatie

Exogeen prasteron wordt op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen prasteron. Het systemische metabolisme is niet voor deze toepassing onderzocht.

Eliminatie

De systemische eliminatie is niet specifiek voor deze toepassing onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Prasteron was niet mutageen of clastogeen in een standaardbatterij van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken.

Er is geen onderzoek naar de carcinogeniteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet (adeps solidus)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking bestaande uit een buitenlaag van pvc en een binnenlaag van LDPE.

Applicator van LDPE en 1% kleurstof (titaandioxide).

28 ovules verpakt in een kartonnen doos met 6 applicators.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1255/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ovule bevat 6,5 mg prasteron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hard vet (adeps solidus)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Ovule

28 ovules en 6 applicators.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Vaginaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1255/001

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Intrarosa

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteron

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Endoceutics

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ovule bevat 6,5 mg prasteron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hard vet (adeps solidus)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Ovule
28 ovules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Vaginaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1255/001

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Intrarosa 6,5 mg ovule prasteron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Intrarosa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Intrarosa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Intrarosa bevat de werkzame stof prasteron.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van vrouwen na de menopauze met matig-ernstige tot ernstige verschijnselen van atrofie (het dunner worden van de slijmvliezen) van de vulva en de vagina. Het wordt gebruikt voor verlichting van menopauzeklachten in de vagina, zoals droogheid of irritatie. Het wordt veroorzaakt door daling van de oestrogenconcentratie in uw lichaam. Dit is een natuurlijk proces na de menopauze.

Hoe werkt dit middel?

Prasteron verbetert de klachten en verschijnselen van atrofie van de vulva en de vagina door de oestrogenen te vervangen die bij vrouwen normaal voor de menopauze door de eierstokken worden geproduceerd. Het wordt ingebracht in uw vagina, zodat het hormoon vrijkomt op de plaats waar het nodig is. Dit kan verlichting geven van ongemak in de vagina.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Het gebruik van hormonale substitutietherapie (HST) brengt risico's mee die beoordeeld moeten worden voordat u besluit om met Intrarosa te beginnen of om ermee door te gaan.

De ervaring met het behandelen van vrouwen met een vroegtijdige menopauze (door niet goed werkende eierstokken of een operatie) is beperkt. Als u vroegtijdig in de menopauze bent, kunnen de risico's van HST anders zijn. Neem in dat geval contact op met uw arts.

Voordat u begint (of opnieuw begint) met HST, zal uw arts u vragen naar uw eigen medische voorgeschiedenis en die van uw familie. Uw arts kan besluiten om een lichamelijk onderzoek te doen. Dit kan zo nodig ook een onderzoek van uw borsten en/of een inwendig onderzoek inhouden.

Als u dit middel bent begonnen te gebruiken, moet u regelmatig naar uw arts gaan voor controles (ten minste elke 6 maanden). Bespreek bij deze controles met uw arts wat de voordelen en risico's zijn van doorgaan met dit middel.

Uw arts zal u een periodiek borstonderzoek aanraden.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als een van de volgende situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt over een van de volgende punten, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- U heeft **borstkanker** of heeft ooit borstkanker gehad, of er wordt borstkanker bij u vermoed.
- U heeft **een vorm van kanker die gevoelig is voor een bepaald vrouwelijk geslachtshormoon (oestrogeen)**, zoals kanker van het slijmvlies van de baarmoeder (endometriumkanker), of er wordt een dergelijke kanker bij u vermoed.
- U heeft last van **onverklaard vaginaal bloedverlies**.
- Het **slijmvlies van de baarmoeder is erg verdikt** (endometriumhyperplasie) en u bent er nog niet voor behandeld.
- U heeft een bloedstolsel in een ader of heeft dit ooit gehad (trombose), bijvoorbeeld in de benen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie).
- U lijdt aan een afwijking van de bloedstolling (bijvoorbeeld een tekort aan proteïne C, proteïne S of antitrombine).
- U heeft een ziekte of heeft recent een ziekte gehad die veroorzaakt werd door een bloedstolsel in een van de slagaderen, zoals een hartinfarct, beroerte of angina pectoris.
- U heeft een **leverziekte** of heeft ooit een leverziekte gehad en uw leverfuncties zijn nog niet genormaliseerd.
- U heeft een zeldzame erfelijke bloedziekte die porfyrie wordt genoemd.
- U bent **allergisch** voor **prasteron** of voor een van andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 'Inhoud van de verpakking en overige informatie'.

Als een van de bovengenoemde aandoeningen voor het eerst optreedt als u dit middel gebruikt, stop dan met het gebruik en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Waarschuwingen en voorzorgen

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts als u ooit een van de volgende problemen heeft gehad voordat u met de behandeling begint, want het kan zijn dat dit terugkomt of erger wordt tijdens de behandeling met dit middel. In dat geval zal uw arts u vragen om vaker terug te komen voor controle van:

- vleesbomen in uw baarmoeder;
- groei van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder (endometriose) of een voorgeschiedenis van overmatige groei van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie);
- verhoogde kans op het ontstaan van bloedstolsels (zie 'Bloedstolsels in een ader (trombose)');
- verhoogd risico op een oestrogeengevoelige kanker (bijvoorbeeld als uw moeder, zuster of grootmoeder borstkanker (gehad) heeft);
- hoge bloeddruk;
- een leveraandoening, zoals een goedaardige levertumor;
- diabetes;
- galstenen;
- migraine of (ernstige) hoofdpijn;
- een ziekte van het immuunsysteem waarbij een groot aantal organen in het lichaam betrokken is (systemische lupus erythematoses, SLE);
- epilepsie;
- astma;
- een aandoening van het trommelvlies en het gehoor (otosclerose);
- een zeer hoog vetgehalte in uw bloed (triglyceriden);
- vasthouden van vocht door problemen met hart of nieren.

Stop met dit middel en raadpleeg onmiddellijk een arts

als u tijdens het gebruik van HST een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- een van de aandoeningen die worden vermeld onder ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’;
- gele verkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht). Dit kan een verschijnsel zijn van een leveraandoening;
- u bent zwanger;
- een sterke verhoging van uw bloeddruk (verschijnselen zijn bijvoorbeeld hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid);
- migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt;
- u merkt verschijnselen op van een bloedstolsel, zoals:
 - pijnlijke zwelling en roodheid van de benen;
 - plotselinge pijn op de borst;
 - kortademigheid.

Zie voor meer informatie ‘Bloedstolsels in een ader (trombose)’).

NB: Dit middel is geen anticonceptiemiddel. Als uw laatste menstruatie minder dan 12 maanden geleden was of als u jonger bent dan 50 jaar, moet u mogelijk nog steeds een aanvullend anticonceptiemiddel gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Vraag advies aan uw arts.

HST en kanker

Dit middel is niet onderzocht bij vrouwen die kanker hebben of een voorgeschiedenis van kanker hebben.

Overmatige verdikking van het baarmoederslijmvlies (endometriumhyperplasie) en kanker van het baarmoederslijmvlies (endometriumkanker)

Langdurig gebruik van HST-tabletten met oestrogeen alleen kan het risico op kanker van het baarmoederslijmvlies (endometrium) verhogen. Dit middel stimuleert het endometrium niet, zoals blijkt uit atrofie van het baarmoederslijmvlies bij alle vrouwen die tijdens de klinische onderzoeken een jaar waren behandeld met dit middel.

Het is niet duidelijk of het gebruik van dit middel voor langdurige behandelingen (van langer dan een jaar) een risico met zich meebrengt. Het is echter gebleken dat de opname in het bloed van Intrarosa erg laag is. De toevoeging van een progestageen is daarom niet nodig.

Als u last krijgt van bloedingen of spotting, is dat meestal geen reden tot zorg, maar het is wel verstandig om een afspraak met uw arts te maken. Het kan een teken zijn dat uw baarmoederslijmvlies verdikt is.

De volgende risico's ontstaan bij HST-middelen die in het bloed circuleren. Dit middel is echter bedoeld voor lokale behandeling in de vagina en de opname in het bloed is erg laag. Het is weinig waarschijnlijk dat de hieronder genoemde aandoeningen verergeren of terugkomen tijdens uw behandeling met dit middel, maar raadpleeg uw arts als u zich zorgen maakt.

Borstkanker

Uit onderzoek blijkt dat het gebruik van gecombineerde oestrogeen-progestageen-HST en mogelijk ook van HST met alleen oestrogeen het risico op borstkanker verhoogt. Het extra risico is afhankelijk van de duur van het gebruik. Het extra risico wordt binnen enkele jaren duidelijk. Binnen enkele jaren (maximaal 5) na het einde van de behandeling is het risico echter weer genormaliseerd.

Controleer regelmatig uw borsten. Raadpleeg uw arts als u een van de volgende veranderingen opmerkt:

- putjes in de huid;
- veranderingen in de tepel;
- knobbels die u kunt zien of voelen.

Daarnaast is het raadzaam om mee te doen met bevolkingsonderzoeken met mammografie als dit u wordt aangeboden.

Ovariumkanker (eierstokkanker)

Eierstokkanker is zeldzaam – veel zeldzamer dan borstkanker. Het gebruik van HST met alleen oestrogeen is in verband gebracht met een licht verhoogd risico op eierstokkanker.

Het risico op eierstokkanker is afhankelijk van de leeftijd. Zo krijgen van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken er ongeveer 2 per 2000 in een periode van vijf jaar de diagnose eierstokkanker. Van de vrouwen die 5 jaar lang HST hebben gebruikt, krijgen er ongeveer 3 per 2000 eierstokkanker (dat is ongeveer 1 extra geval).

Bij vrouwen die zijn behandeld met 6,5 mg prasteron gedurende 52 weken, zijn zelden gevallen van eierstok- en borstkanker gemeld.

Effect van HST op hart en bloedvaten

Dit middel is niet onderzocht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van trombo-embolische ziekten, niet onder controle gebrachte hypertensie (hoge bloeddruk) of hartziekte.

Bloedstolsels in een ader (trombose)

Het risico op bloedstolsels in de aderen is ongeveer 1,3 tot 3 keer hoger bij HST-gebruiksters dan bij niet-gebruiksters, vooral tijdens het eerste jaar van het gebruik.

Bloedstolsels kunnen ernstige gevolgen hebben. Als er één in de longen terechtkomt, kan dat leiden tot pijn op de borst, kortademigheid, bewusteloosheid en zelfs overlijden.

Het risico op bloedstolsels in uw aderen is groter als u ouder wordt en als een van de volgende situaties op u van toepassing is. Neem in dat geval contact op met uw arts:

- u mag of kunt langere tijd niet lopen wegens een grote operatie, letsel of ziekte (zie ook rubriek 3: Moet u geopereerd worden?);
- u heeft ernstig overgewicht (BMI >30 kg/m²);
- u heeft problemen met de bloedstolling, waarvoor u langdurig moet worden behandeld met een middel dat de vorming van stolsels voorkomt (bloedverdunner);
- u of een direct familielid heeft een bloedstolsel in het been, de long of een ander orgaan gehad;
- u heeft systemische lupus erythematoses (SLE);
- u heeft kanker.

Voor verschijnselen van een bloedstolsel, zie ‘Stop met dit middel en raadpleeg onmiddellijk een arts’. In klinische onderzoeken is met intravaginaal prasteron geen diepe veneuze trombose waargenomen, maar wel één geval van longembolie, wat overeenkomt met een incidentie die lager is dan in de groep behandeld met een placebo (schijn geneesmiddel).

Vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die geen HST gebruiken, zullen er naar verwachting over een periode van 5 jaar gemiddeld 4 tot 7 per 1000 een bloedstolsel in een ader krijgen.

Hartziekte (hartinfarct)/hypertensie (hoge bloeddruk)

Vrouwen die HST met alleen oestrogeen gebruiken, hebben geen verhoogd risico op een hartziekte.

Beroerte (CVA)

Het risico op een beroerte is bij HST-gebruiksters ongeveer 1,5 keer hoger dan bij niet-gebruiksters. Het aantal extra gevallen van beroerte wegens gebruik van HST neemt toe met de leeftijd.

Er is geen geval van beroerte (CVA) met dit middel waargenomen tijdens de klinische onderzoeken.

Vergelijking

Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die geen HST gebruiken, zullen er naar verwachting over een periode van 5 jaar gemiddeld 8 per 1000 een beroerte krijgen. Van de vrouwen tussen 50 en 60 jaar die 5 jaar lang HST gebruiken, zullen er 11 per 1000 een beroerte krijgen (dat is 3 extra gevallen).

Andere aandoeningen

- HST kan geheugenverlies niet voorkomen. Er zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op geheugenverlies bij vrouwen die na de leeftijd van 65 jaar beginnen met HST. Vraag advies aan uw arts.
- U kunt vaginale afscheiding hebben doordat het basisbestanddeel van dit middel (hard vet) smelt, bovenop de verhoogde vaginale afscheiding door de behandeling. Als u vaginale afscheiding krijgt, hoeft dit middel niet te worden stopgezet.
- Dit middel kan condooms, diafragma's en ovules van latex verzwakken.
- Als u een vaginale infectie heeft, moet u een antibioticakuur volgen voordat u dit middel gaat gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt alleen bij volwassen vrouwen gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Intrarosa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar van vrouwen die gelijktijdig worden behandeld met hormonale therapie zoals androgenen, HST (oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen).

Het gebruik van dit middel in combinatie met HST (alleen oestrogeen of combinatie oestrogeen/progestageen of androgeenbehandeling) of vaginale oestrogenen wordt niet aanbevolen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel is alleen bedoeld voor gebruik door vrouwen na de menopauze. Als u zwanger wordt, stop dan met het gebruik van dit middel en neem contact op met uw arts.

Vruchtbaarheid

Dit middel is niet bedoeld voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal trachten de laagste dosis voor te schrijven om zo kort als nodig is uw klacht te behandelen. Neem contact op met uw arts als u denkt dat deze dosis te sterk of niet sterk genoeg is.

Hoeveel moet u gebruiken?

Gebruik eenmaal daags voor het slapengaan één ovule.

Hoe gebruikt u dit middel?

Breng de ovule in de vagina met uw vinger of met een applicator die in de verpakking is meegeleverd.

Lees alvorens dit geneesmiddel te gebruiken de gebruiksaanwijzing aan het einde van de bijsluiter goed door.

Hoelang moet u dit middel gebruiken?

Ga na het eerste gebruik ten minste elke 6 maanden naar uw arts om na te gaan of u dit middel moet blijven gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Een vaginale douche wordt aanbevolen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten een ovule te gebruiken, breng er dan een in zodra u eraan denkt. Als de tijd tot de volgende dosis minder dan 8 uur is, sla dan de gemiste ovule over.

Gebruik geen twee ovules om een vergeten dosis in te halen.

Moet u geopereerd worden?

Als u een operatie moet ondergaan, vertel dan de chirurg dat u dit middel gebruikt. Het kan zijn dat u ongeveer 4 tot 6 weken voor de operatie moet stoppen met dit middel om het risico op een bloedstolsel te verkleinen (zie rubriek 2, 'Bloedstolsels in een ader (trombose)'). Vraag uw arts wanneer u weer met dit middel mag beginnen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende aandoeningen worden vaker gemeld bij vrouwen die HST-middelen gebruiken die in het bloed circuleren dan bij vrouwen die geen HST volgen. Deze risico's zijn minder van toepassing op vaginaal toegediende oestrogeenbehandelingen:

- borstkanker;
- eierstokkanker;
- bloedstolsels in de aderen van de benen of longen (veneuze trombo-embolie);
- beroerte (CVA);
- mogelijk geheugenverlies als de HST boven de leeftijd van 65 jaar wordt gestart.

Zie rubriek 2 voor meer informatie over deze bijwerkingen.

De bijwerking die in de klinische onderzoeken het vaakst werd gemeld, was vaginale afscheiding. Dit komt waarschijnlijk door het smelten van het harde vet, bovenop een verwachte toename van vaginale afscheiding door de behandeling. Dit middel hoeft niet te worden stopgezet vanwege vaginale afscheiding.

De volgende bijwerkingen werden ook gemeld:

- met de frequentie 'vaak' (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruiksters): abnormaal uitstrijkje (voornamelijk ASCUS of LSIL), gewichtsschommelingen (toename of afname);
- met de frequentie 'soms' (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruiksters): goedaardige baarmoederhals- of baarmoederpoliepen, goedaardige borstmassa.

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken gemeld met HST op basis van oestrogenen, maar niet met dit middel:

- aandoening van de galblaas;
- verschillende huidaandoeningen:
 - verkleuring van de huid, vooral in het gezicht of de hals, ook wel bekend als 'zwangerschapsvlekken' (chloasma);
 - pijnlijke, roodachtige knobbeltjes in de huid (erythema nodosum);
 - huiduitslag met rode, ronde vlekken of zweren (erythema multiforme).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakkingen na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is prasteron. Elke ovule bevat 6,5 mg prasteron.
- De andere stof in dit middel is het harde vet (adeps solidus).

Hoe ziet Intrarosa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Intrarosa is een witte tot gebroken witte, kogelvormige ovule met een lengte van ongeveer 28 mm en aan het breedste uiteinde een diameter van 9 mm.

De applicator is van LDPE en 1% kleurstof (titaandioxide).

Het geneesmiddel is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 28 ovules met 6 applicators.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Aanwijzingen voor het gebruik van Intrarosa

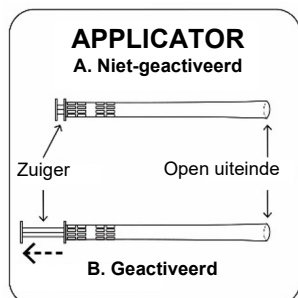
Hoe moet ik Intrarosa gebruiken?

- Breng eenmaal daags voor het slapengaan een ovule met prasteron in uw vagina in met een applicator of uw vinger.

Voordat u Intrarosa gaat gebruiken

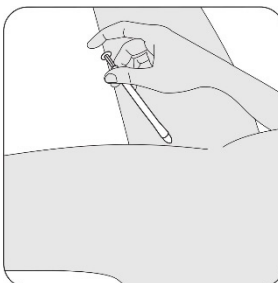
- Leeg uw blaas en was uw handen voor gebruik van de ovule en de applicator.
- Scheur één verpakte ovule van de strip met 7 ovules.

A. Met behulp van de applicator



STAP 1

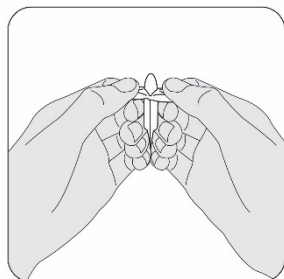
- 1A. Haal 1 applicator uit de verpakking.
- 1B. Trek de zuiger op tot deze niet verder kan om de applicator te activeren. De applicator moet voor gebruik worden geactiveerd. Plaats de applicator op een schoon oppervlak.



STAP 5

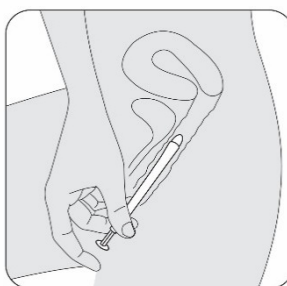
- Kies welke houding voor u het meest comfortabel is om de ovule in te brengen.

5a. Liggende houding

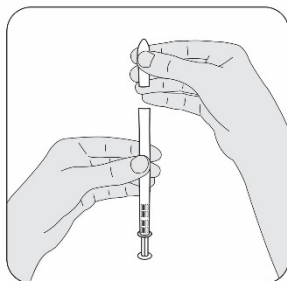


STAP 2

- Trek de plastic lipjes op de ovule langzaam uit elkaar terwijl u de ovule nog steeds tussen uw vingers vasthoudt.
- Haal de ovule voorzichtig uit de plastic verpakking.
- Als een ovule op een onhygiënisch oppervlak valt, vervang hem dan door een nieuwe.

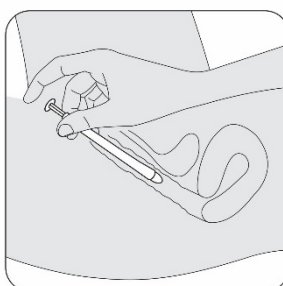


5b. Staande houding



STAP 3

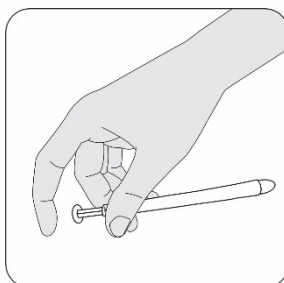
- Plaats het platte uiteinde van de ovule in het open uiteinde van de geactiveerde applicator, zoals hiernaast afgebeeld. U bent nu klaar om de ovule in te brengen in uw vagina.



STAP 6

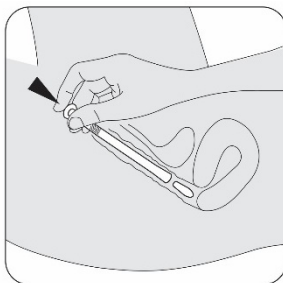
- Duw de ovuleuiteinde van de applicator zo ver als het gaat voorzichtig in uw vagina.

Doe dit zonder kracht te gebruiken.



STAP 4

- Houd de applicator tussen uw duim en middelvinger.
- Houd uw wijsvinger vrij om de applicatorzuiger in te drukken nadat de applicator in uw vagina is gebracht.



STAP 7

- Druk de applicatorzuiger in met uw wijsvinger om de ovule af te geven.
- Verwijder de applicator. Was hem of gooi hem weg nadat u hem een week heeft gebruikt (twee extra applicators zijn meegeleverd).
- Om de applicator te wassen:
 - Haal hem uit elkaar;
 - Spoel de 2 onderdelen gedurende 30 seconden onder stromend water;
 - Veeg droog met een papieren doekje en zet alles weer in elkaar.

Bewaar hem op een schone plaats.

B. Met behulp van uw vinger.

Volg de bovenstaande aanwijzingen van stap 2 en breng dan met uw vinger de ovule zo ver als het gaat in uw vagina. **Doe dit zonder kracht te gebruiken.**

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het niet-interventionele opgelegde PASS-eindonderzoeksrapport voor de bovengenoemde geneesmiddelen, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Intrarosa (prasterone) wordt van de aanvullende monitoringlijst verwijderd omdat aan de voorwaarde voor de handelsvergunning is voldaan. Dit heeft betrekking op de studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS) – onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (Drug Utilisation Study, DUS) met als doel de kenmerken op baseline, toepassingspatronen van postmenopauzale vrouwen in de EU die met een behandeling met Intrarosa starten te beschrijven en te beoordelen of voorschrijvers in de EU zich houden aan de contra-indicaties die staan vermeld in de Europese SPC.

Daarom wordt de verklaring dat dit geneesmiddel onderworpen is aan aanvullende monitoring en dat daardoor snel nieuwe veiligheidsinformatie kan worden vastgesteld, voorafgegaan door een omgekeerde gelijkzijdige zwarte driehoek, verwijderd uit de Samenvatting van de Productkenmerken en de bijsluiter.

Bovendien maakte de vergunninghouder van de gelegenheid gebruik om een wijziging door te voeren in de lijst van lokale vertegenwoordigers.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van het onderzoek naar bovengenoemd(e) geneesmiddel(en) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van dit (deze) geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.