

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg vagitorie

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver vagitorie inneholder 6,5 mg prasteron (prasteron.).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vagitorie

Hvit til offwhite, avlang vagitorie som er ca. 28 mm lang og 9 mm i diameter i den bredeste enden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Intrarosa er indisert til behandling av vulvovaginal atrofi hos postmenopausale kvinner med moderate til kraftige symptomer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 6,5 mg prasteron (én vagitorie) administrert én gang daglig, ved leggetid.

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør Intrarosa bare startes opp dersom symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst hver 6. måned, og behandling med Intrarosa bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen.

Dersom en dose glemmes bør den tas så snart pasienten husker det. Dersom det er mindre enn 8 timer til neste dose, skal pasienten imidlertid ikke ta den glemte vagitorien. Pasienten skal ikke ta to vagitorier som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering anses ikke nødvendig hos eldre kvinner.

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Da Intrarosa virker lokalt i vagina, er dosejustering ikke nødvendig hos postmenopausale kvinner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller annen systemisk forstyrrelse eller sykdom.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Intrarosa hos jenter i noen aldersgrupper ved indikasjonen vulvovaginal atrofi grunnet menopause.

Administrasjonsmåte

Vaginal bruk

Intrarosa kan føres inn i vagina med fingeren eller med en applikator som finnes i pakningen.

Vagitorien skal føres så langt inn i vagina som det kjennes komfortabelt uten å bruke makt.

Ved innføring med en applikator, skal følgende trinn følges:

1. Applikatoren skal aktiveres (ved å trekke tilbake stemplet) før bruk.
2. Den flate enden av vagitorien skal settes i den åpne enden av den aktiverte applikatoren.
3. Applikatoren føres så langt inn i vagina som det kjennes komfortabelt uten å bruke makt.
4. Applikatorstemplet skal trykkes på for å frisette vagitorien.
5. Applikatoren skal deretter trekkes ut og tas fra hverandre, og de to delene av applikatoren skal skylles i 30 sekunder under rennende vann før den tørkes med et tørkepapir og settes sammen igjen. Applikatoren skal oppbevares på et rent sted til neste gangs bruk.
6. Hver applikator skal kastes etter én ukes bruk (to ekstra applikatorer er vedlagt).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Udiagnostisert genitalblødning
- Kjent, tidligere eller mistenkt brystkreft
- Kjente eller mistenkte østrogenavhengige maligne tumorer (f.eks. endometriekreft)
- Ubehandlet endometriehyperplasi
- Akutt leversykdom eller tidligere leversykdom der leverfunksjonstester ikke er normalisert
- Tidligere eller pågående venøs tromboembolisme (VTE) (dyp venetrombose, lungeembolisme)
- Kjente trombofili sykdommer (f.eks. protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombinmangel, se pkt. 4.4)
- Aktiv eller nylig arteriell tromboembolisk sykdom (f.eks. angina, hjerteinfarkt)
- Porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av postmenopausale symptomer, bør Intrarosa bare startes opp dersom symptomene har negativ innvirkning på livskvaliteten. I alle tilfeller bør risiko kontra nytte vurderes grundig minst hver 6. måned, og behandling med Intrarosa bør bare fortsettes så lenge nytten oppveier risikoen, basert på samtale med lege.

Medisinsk undersøkelse/oppfølging

Før behandlingen med Intrarosa startes opp bør det opptas en komplett sykehistorie fra pasienten og nærmeste familie. Legeundersøkelse (inkludert undersøkelse av underliv og bryster) bør sammenholdes med sykehistorien, kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler basert på legens vurdering. Rutinemessig kontroll anbefales under behandlingen, og hvor ofte og hvordan avhenger av den enkelte kvinne. Kvinner bør rådes om hva slags forandringer i brystene som bør rapporteres til legen eller sykepleieren (se "Brystkreft" nedenfor). Undersøkelser, inkludert Pap-utstryk og blodtrykksmåling, bør foretas i henhold til gjeldende screening-praksis, men tilpasset den enkeltes medisinske behov.

Tilstander som krever tilsyn

- Hvis noen av følgende tilstander er tilstede, har forekommet tidligere og/eller har forverret seg under svangerskap eller tidligere hormonbehandling, bør pasienten følges opp nøye. Det bør tas med i betraktningen at disse tilstandene kan komme tilbake eller forverres under behandling med Intrarosa, spesielt gjelder dette:

- leiomyomer (uterine fibroider) eller endometriose
- risikofaktorer for tromboembolisk sykdom (se nedenfor)
- risikofaktorer for østrogenavhengige tumorer, f.eks. 1. grads arvelig disposisjon for brystkreft
- hypertensjon
- leversykdom (f.eks. leveradenom)
- diabetes mellitus med eller uten karkomplikasjoner
- gallestein
- migrene eller (sterk) hodepine
- systemisk lupus erythematosus.
- tidligere endometriehyperplasi (se nedenfor)
- epilepsi
- astma
- otosklerose

Grunner til umiddelbar seponering av behandlingen

Behandlingen bør avsluttes hvis en kontraindikasjon oppdages og i følgende situasjoner:

- gulsott eller forverring av leverfunksjon
- signifikant blodtrykksøkning
- nye anfall av migrenelignende hodepine
- graviditet.

Endometriehyperplasi og karsinom

- Østrogen er en metabolitt av prasteron. Hos kvinner med intakt uterus er risikoen for endometriehyperplasi og karsinom økt når østrogen er gitt alene over lengre tid. Ingen tilfeller av endometriehyperplasi er rapportert hos kvinner behandlet i 52 uker i de kliniske studiene. Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med endometriehyperplasi.
- For østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen er innenfor normalt postmenopausalt område, anbefales det ikke å tilsette et progestogen.
- Endometriesikkerhet ved langtidsbruk av lokalt, vaginalt administrert prasteron har ikke blitt undersøkt i mer enn ett år. Derfor bør behandlingen, hvis den gjenopptas, evalueres minst en gang per år.
- Dersom blødning eller sporblødning forekommer på noe tidspunkt under behandlingen, bør årsaken utredes. Dette kan inkludere endometriebiopsi for å utelukke endometriemalignitet.
- Stimulering med østrogen alene kan føre til premalign eller malign transformasjon i gjenværende endometrioesev. Derfor er det anbefalt å utvise forsiktighet ved bruk av preparatet hos kvinner som har gjennomgått hysterektomi på grunn av endometriose, spesielt hvis det er kjent at de har rester igjen av endometriosen siden intravaginalt prasteron ikke har blitt undersøkt hos kvinner med endometriose.

Prasteron metaboliseres til østrogenforbindelser. Følgende risiko har vært forbundet med systemisk hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) og gjelder i mindre grad for østrogenpreparater til vaginal bruk hvor systemisk eksponering for østrogen er innenfor normalt postmenopausalt område. Det skal imidlertid tas hensyn til ved langtids- eller gjentatt bruk av dette preparatet.

Brystkreft

Samlede holdepunkter tyder på en økt risiko for brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogen og muligens også systemisk HRT med østrogen alene, og at den økte risikoen er avhengig av varigheten av HRT. Den økte risikoen blir tydelig innen få års bruk, men går tilbake til baseline i løpet av noen få (maksimalt 5 år) etter avsluttet behandling.

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med aktiv eller tidligere brystkreft. Ett tilfelle av brystkreft i uke 52 har blitt rapportert blant 1196 kvinner eksponert for 6,5 mg dose, noe som er lavere enn forekomsten observert i normalpopulasjonen på samme alder.

Ovarialkreft

Ovarialkreft er langt mer sjeldent enn brystkreft.

Epidemiologiske funn fra en stor metaanalyse antyder noe økt risiko hos kvinner som bruker hormonell substitusjonsbehandling med østrogen alene. Økt risiko vises innen 5 års bruk, og avtar over tid etter at behandlingen er avsluttet.

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med aktiv eller tidligere ovarialkreft. Ett tilfelle av ovarialkreft har blitt rapportert blant 1196 kvinner eksponert for 6,5 mg dose, noe som er høyere enn forekomsten observert i normalpopulasjonen på samme alder. Det bemerkes at dette tilfellet forelå før oppstart av behandling og hadde en BRCA1-mutasjon.

Unormalt Pap-utstryk (celleprøve)

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med unormale Pap-utstryk (celleforandringer med usikker betydning, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)) eller verre. Tilfeller av unormale Pap-utstryk tilsvarende ASCUS eller lavgradige celleforandringer (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)) er rapportert hos kvinner behandlet med 6,5 mg dose (frekvens vanlig).

Venøs tromboembolisme

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med pågående eller tidligere venøs tromboembolisk sykdom.

- Systemisk HRT er forbundet med en 1,3-3 ganger høyere risiko for utvikling av venøs tromboembolisme (VTE), dvs. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året av HRT-behandlingen enn senere (se pkt. 4.8).
- Pasienter med kjente trombofilitilstander har en økt risiko for VTE, og HRT kan øke denne risikoen ytterligere. HRT er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).
- Alminnelig anerkjente risikofaktorer for VTE inkluderer bruk av østrogen, høy alder, store kirurgiske inngrep, langvarig immobilisering, fedme (BMI > 30 kg/m²), graviditet/postpartumperiode, systemisk lupus erythematosus (SLE) og kreft. Det er ingen konsensus om den mulige rollen åreknuter spiller for VTE.
Som for alle postoperative pasienter må profylaktiske tiltak vurderes for å forhindre VTE etter kirurgi. Hvis pasienten må immobiliseres i lengre tid etter elektiv kirurgi anbefales det å stoppe HRT-behandlingen i 4 til 6 uker før inngrepet. Behandlingen bør ikke gjenopptas før kvinnen er fullstendig mobilisert igjen.
- Hos kvinner som ikke selv har hatt VTE, men der en førstegradsslektning har hatt trombose i ung alder, kan screening tilbys etter grundig rådgivning vedrørende dets begrensninger (bare en del av trombofili-defekter blir oppdaget ved screening).
HRT er kontraindisert hvis det identifiseres en familiær trombofil defekt som har gitt seg utslag i trombose hos et familiemedlem eller hvis defekten er "alvorlig" (f.eks. antitrombin-mangel, protein S-mangel, protein C-mangel eller en kombinasjon av defekter).
- For kvinner som allerede får antikoagulasjonsbehandling kreves det grundig vurdering av nytte kontra risiko ved bruk av HRT.
- Dersom VTE utvikles etter start av behandlingen bør Intrarosa seponeres. Pasientene bør informeres om å kontakte lege umiddelbart når de opplever mulige symptomer på tromboemboli (f.eks. smertefull hevelse i et ben, plutselig brystsmerte, dyspné).

Det har blitt rapportert ett tilfelle av lungeembolisme i 6,5 mg-gruppen og ett i placebogruppen i kliniske studier.

Koronarsykdom (CAD)/ Hypertensjon

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med ukontrollert hypertensjon (blodtrykk over 140/90 mmHg) og kardiovaskulær sykdom. Tilfeller av hypertensjon har blitt rapportert i kliniske studier med frekvensen mindre vanlige, og tilsvarende forekomst ble observert i begge grupper (6,5 mg prasteron og placebo). Ingen tilfeller av koronarsykdom har blitt rapportert i kliniske studier.

Iskemisk slag

Systemisk behandling med østrogen alene er forbundet med opptil 1,5 ganger økt risiko for iskemisk slag. Den relative risikoen endres ikke med alder eller tid etter menopause. Likevel, siden baseline-risikoen for slag er svært aldersavhengig, vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alderen (se pkt.4.8).

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med pågående eller tidligere arteriell tromboembolisk sykdom. Ingen tilfeller av arteriell tromboembolisk sykdom har blitt rapportert i kliniske studier.

Andre tilstander observert ved HRT

- Østrogener kan forårsake væskeretensjon, og pasienter med hjerte- eller nyredysfunksjon bør derfor følges opp nøye.
- Kvinner med eksisterende hypertriglyseridemi bør følges nøye ved behandling med østrogen eller HRT, da det er rapportert sjeldne tilfeller med stor økning av plasmatriglyserider som førte til pankreatitt ved østrogenbehandling ved denne tilstanden.
- Østrogener øker tyreoidbindende globulin (TBG), noe som fører til økt sirkulatorisk totalt tyreoidhormon, målt ved proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (ved kolonne- eller radio-immunoassay) eller T3-nivåer (ved radio-immunoassay). T3-resinopptak er nedsatt, noe som gjenspeiler økt TBG. Konsentrasjonene av fritt T4 og fritt T3 er uforandret. Andre bindende proteiner kan øke i serum, f.eks. kortikoidbindende globulin (CBG), kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som henholdsvis fører til økt nivå av sirkulerende kortikosteroider og kjønnshormoner. Frie eller biologisk aktive hormonkonsentrasjoner er uforandret. Andre plasmaproteiner kan øke (angiotensinogen/reninsubstrat, alfa-1-antitrypsin og ceruloplasmin).
- HRT forbedrer ikke kognitiv funksjon. Det er visse holdepunkter for økt risiko for sannsynlig demens hos kvinner som påbegynte behandling med kontinuerlig kombinert HRT eller HRT med østrogen alene etter fylte 65 år.

Ingen av disse tilstandene har blitt observert med Intrarosa i de kliniske studiene.

Kvinner med vaginal infeksjon skal behandles med egnet antimikrobiell behandling før oppstart med Intrarosa.

På grunn av smelting av hardfettbasen i tillegg til en forventet økning av vaginalsekresjon på grunn av behandlingen, kan vaginal utflod oppstå, men det krever ikke seponering av Intrarosa (se pkt. 4.8).

Bruk av Intrarosa sammen med kondomer, pessar eller femidom av lateks må unngås da gummien kan skades av preparatet.

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med pågående hormonbehandling: HRT (østrogener alene eller kombinert med progestogener) eller androgenbehandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av systemisk HRT (østrogen alene eller østrogen-progestogenkombinasjon eller androgenbehandling) eller vaginale østrogener har ikke blitt undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Intrarosa er ikke indisert hos premenopausale kvinner i fertil alder, inkludert graviditet.

Dersom graviditet oppstår under behandling med Intrarosa, skal behandlingen seponeres umiddelbart. Det er ingen data på bruk av Intrarosa hos gravide kvinner.

Ingen dyrestudiet er blitt utført med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Amming

Intrarosa er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Intrarosa er ikke indisert hos fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Intrarosa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst observerte bivirkningen var vaginal utflod. Dette skyldes smelting av hardfettet som brukes som base, i tillegg til den forventede økningen av vaginalsekresjon på grunn av behandlingen. Det er ikke nødvendig å seponere Intrarosa dersom vaginal utflod oppstår (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert med prasteron 6,5 mg vagitorier i kliniske studier er oppført i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Bivirkninger observert med prasteron 6,5 mg pessar i kliniske studier

MedDRA organklasser	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utfloed fra administrasjonsstedet	-
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Unormalt Pap-utstryk (hovedsakelig ASCUS eller LGSIL)	Cervix-/uteruspolyp Kuler i brystet (benigne)
Undersøkelser	Vektendringer	-

Brystkreftrisiko

- Det er rapportert om opptil en dobling av risikoen for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som tar kombinert østrogen-progestogenbehandling i mer enn 5 år.
- Enhver økt risiko hos brukere av behandling med østrogen alene er vesentlig lavere enn den som er sett for brukere av østrogen-progestogenkombinasjoner.
- Risikonivået er avhengig av behandlingsvarighet (se pkt. 4.4).
- Resultater fra den største randomiserte placebokontrollerte studien (WHI-studien) og den største epidemiologiske studien (MWS) er presentert.

Million Women study– estimert ekstra risiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Ekstra tilfeller per 1000 aldri-brukere av HRT over en 5 års periode* ¹	Risikoforhold og 95 % KI#	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere over 5 år (95 % KI)
HRT med østrogen alene			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

Totalt risikoforhold. Risikoforholdet er ikke konstant, men vil øke med økende behandlingsvarighet

Merk: Da bakgrunnsforekomsten av brystkreft varierer i EU-landene vil også antall ekstra tilfeller av brystkreft endres proporsjonalt.

WHI-studier i USA - ekstra risiko for brystkreft etter 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere over 5 år (95 % KI)
CEE østrogen alene			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	-4 (-6–0)* ²

‡ Når analysen ble begrenset til kvinner som ikke hadde brukt HRT før studien, var det ingen synlig økt risiko i de første 5 årene av behandlingen. Etter 5 år var risikoen høyere enn hos ikke-brukere.

Ovarialkreft

Bruk av østrogen monoterapi og eller kombinert østrogen/progestogen-HRT har vært assosiert med lett forhøyet risiko for å bli diagnostisert med ovarialkreft (se pkt. 4.4).

En metaanalyse av 52 epidemiologiske studier rapporterte om økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som bruker HRT sammenliknet med kvinner som aldri har brukt HRT (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56). For kvinner i alderen 50-54 år som bruker HRT i 5 år, medfører dette omtrent i 1 ekstra tilfelle per 2000 brukere. Blant kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker HRT, vil omtrent 2 kvinner av 2000 bli diagnostisert med ovarialkreft over en 5-års periode.

Risiko for venøs tromboembolisme

HRT er forbundet med en 1,3-3 ganger økt relativ risiko for utvikling av VTE, dvs. dyp venetrombose eller lungeembolisme. Forekomsten av et slikt tilfelle er mer sannsynlig i det første året med bruk av HRT (se pkt. 4.4). Resultater fra WHI-studiene er presentert:

WHI-studier – ekstra risiko for VTE over 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere
Peroralt østrogen alene*³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

1 *Tatt fra baseline forekomstrater i industrialiserte land

2 *WHI-studie med kvinner uten livmor, som ikke viste en økt risiko for brystkreft

3 *Studie med kvinner uten livmor

Risiko for koronarsykdom

- Risikoen for koronarsykdom er svakt økt hos brukere av kombinert østrogen-progestogen-HRT over 60 års alder (se pkt. 4.4).

Risiko for iskemisk slag

- Bruk av østrogen alene og østrogen-progestogenbehandling er forbundet med opptil 1,5 ganger økt relativ risiko for iskemisk slag. Risikoen for blødningsslag er ikke økt ved bruk av HRT.
- Denne relative risikoen er ikke avhengig av alder eller behandlingsvarighet, men da baseline-risikoen er sterkt aldersavhengig vil den totale risikoen for slag hos kvinner som bruker HRT øke med alder, se pkt. 4.4.

WHI-studier kombinert – ekstra risiko for iskemisk slag*⁴ over 5 års bruk

Aldersgruppe (år)	Forekomst per 1000 kvinner i placeboarmen over 5 år	Risikoforhold og 95 % KI	Ekstra tilfeller per 1000 HRT-brukere
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Andre bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med østrogen/progestogen-behandling:

- Galleblæresykdom.
- Hud- og underhudssykdommer: kloasme, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulær purpura.
- Sannsynlig demens over 65 års alder (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering anbefales vaginalskylning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, ATC-kode: G03XX01.

Virkningsmekanisme

Intrarosa inneholder virkestoffet prasteron, dvs. dehydroepiandrosteron (DHEA), som er biokjemisk og biologisk identisk med endogent humant DHEA, et forløpersteroid som er inaktivt og omdannes til østrogen og androgen. Intrarosa er dermed forskjellig fra østrogenpreparater siden det også gir androgenmetabolitter.

En østrogenmediert økning i antall overflate- og intermediære celler og redusert antall parabasale celler i vaginalslimhinnen er registrert. I tillegg falt vaginal pH mot normalområdet, noe som bidrar til vekst av normal bakterieflora.

⁴ *Det ble ikke differensiert mellom iskemisk og blødningsslag

Klinisk effekt

Fysiologiske responser (objektive mål)

Effektdata ble hentet fra to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter, pivotale fase III-studier i USA og Canada (ERC-231/studie 1 og ERC-238/studie 2) gjennomført hos postmenopausale kvinner i alderen 40 til 80 år (gjennomsnittsalder = 58,6 år i studie 1 og 59,5 år i studie 2) med vulvovaginal atrofi (VVA). Ved baseline hadde kvinnene $\leq 5,0\%$ overflateceller i vaginalutstryk, en vaginal pH $> 5,0$ og identifisert dyspareuni (moderat til alvorlig) som mest plagsomme symptom (MBS) på VVA. Etter 12 ukers daglig behandling med en prasteron 6,5 mg vagitorie (n = 81 i studie 1 og n = 325 i studie 2), viste endring fra baseline, sammenlignet med placebobehandling (n=77 i studie 1 og n=157 i studie 2), signifikant forbedring av de 3 koprime endepunktene sammenlignet med placebo i begge studier, spesifikt økning i prosentandel av overflateceller ($p < 0,0001$), reduksjon i prosentandel av parabasale celler ($p < 0,0001$) og reduksjon i vaginal pH ($p < 0,0001$).

Symptomer (subjektive mål)

Det MBS dyspareuni (koprimært endepunkt) ble vurdert ved baseline og etter 12 uker med alvorlighetsgrad skåret som følger: Ingen = 0, mild = 1, moderat = 2, alvorlig = 3. Tabell 2 viser gjennomsnittlig endring i skår for alvorlighetsgrad i MBS dyspareuni etter 12 uker med tilhørende statistisk testing for forskjell vs. placebo for studie 1 (ERC-231) og studie 2 (ERC-238).

Tabell 2: Primær effektanalyse – endring fra baseline til uke 12 i det mest plagsomme symptomet dyspareuni (ITT-populasjon, LOCF)

Studie	Dyspareuni		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-verdi
Studie 1	-1,27	-0,87	0,0132
Studie 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabell 3 viser prosentandel av forsøkspersoner som rapporterte en endring fra baseline i MBS dyspareuni i uke 12. "Forbedring" ble definert som en reduksjon i skår for alvorlighetsgrad på 1 eller mer. "Lindring" ble definert som ingen eller kun milde symptomer i uke 12. "Betydelig forbedring" ble forbeholdt pasienter som hadde moderat eller alvorlig MBS ved baseline og endring fra alvorlig til mild eller alvorlig eller moderat til ingen.

Tabell 3: Prosentandel av pasienter med forbedring, lindring eller betydelig forbedring av MBS dyspareuni etter 12 uker på Intrarosa vs. placebo (ITT, LOCF)

	Forbedring		Lindring		Betydelig forbedring	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Studie 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 %
Studie 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 %

Klinisk sikkerhet

I tillegg til de to 12 ukers, fase III, kliniske hovedstudiene, har sikkerhetsdata for Intrarosa også blitt innhentet fra én ikke-komparativ, åpen sikkerhetsstudie over ett år.

Tilfeller av bryst- og ovarialkreft har blitt rapportert hos kvinner behandlet med 6,5 mg prasteron i 52 uker (se pkt. 4.4).

Tilfeller av unormale Pap-utstryk, enten ASCUS eller LSIL, har blitt rapportert med frekvens vanlig hos kvinner behandlet med Intrarosa i 52 uker (se pkt. 4.4).

Endometriesikkerhet

Det ble ikke rapportert histologiforandringer i noen av de 389 evaluerbare endometriebiopsiene tatt ved studieslutt etter 52 ukers behandling med Intrarosa.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Intrarosa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

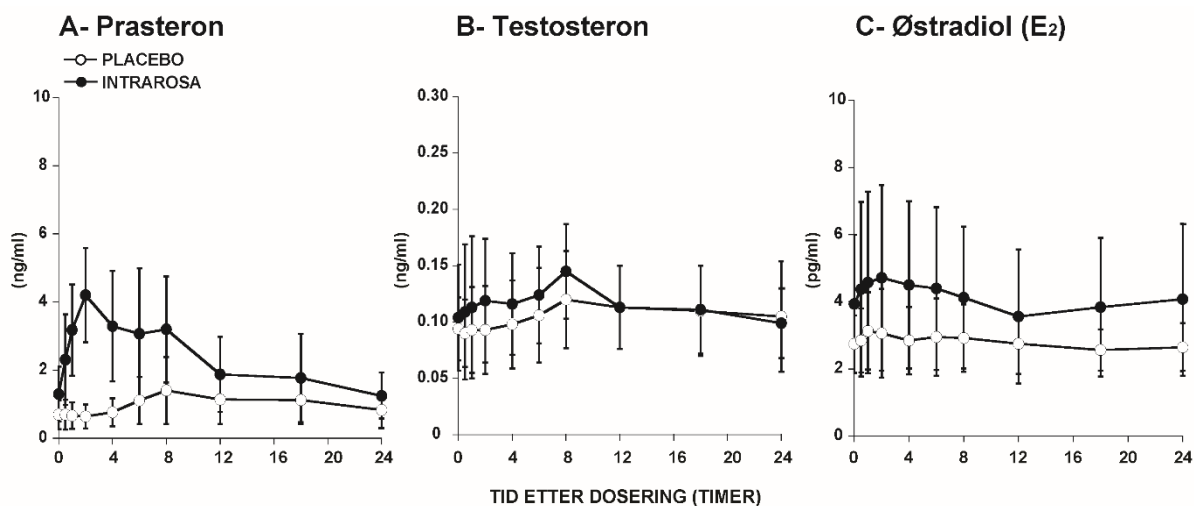
Prasteron administreres i vagina som en inaktiv forløper som går inn i vaginalceller og omdannes intracellulært til celledoesifikke små mengder av både østrogen og androgen avhengig av enzymnivået som uttrykkes i den enkelte celletype. De gunstige effektene på symptomer og tegn på vulvovaginal atrofi utøves gjennom aktivering av vaginale østrogen- og androgenreseptorer.

I en studie gjennomført hos postmenopausale kvinner, ga administrasjon av Intrarosa vagitorie én gang daglig i 7 dager en gjennomsnittlig prasteron C_{max} og areal under kurven fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24}) på dag 7 på henholdsvis 4,4 ng/ml og 56,2 ng t/ml, som var signifikant høyere enn i gruppen som fikk placebo (tabell 4, figur 1). C_{max} og AUC_{0-24} for metabolittene testosteron og østradiol var også litt høyere hos kvinner behandlet med Intrarosa vagitorie sammenlignet med de som fikk placebo, men alle var innenfor normalområdet for postmenopausale kvinner (< 10 pg østradiol/ml, < 0,26 ng testosteron/ml) målt med validerte massespektrometribaserte tester for både studieprøver og referanseverdier.

Tabell 4: C_{max} og AUC_{0-24} for prasteron, testosteron og østradiol på dag 7 etter daglig administrering av placebo eller Intrarosa (gjennomsnitt \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·t/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·t/ml)	2,58 (\pm 0,94) ¹	2,79 (\pm 0,94)
Østradiol	C_{max} (pg/ml)	3,33 (\pm 1,31)	5,04 (\pm 2,68)
	AUC_{0-24} (pg·t/ml)	66,49 (\pm 20,70)	96,93 (\pm 52,06)

¹: N = 8



Figur 1: Serumkonsentrasjon av prasteron (A), testosteron (B) og østradiol (C) målt over en 24-timersperiode på dag 7 etter daglig administrasjon av placebo eller Intrarosa (gjennomsnitt ± S.D.)

Distribusjon

Distribusjon av intravaginal (eksogent) prasteron er hovedsakelig lokal, men det ses en viss økning i systemisk eksponering spesielt for metabolittene, men innenfor normalområdet.

Biotransformasjon

Eksogent prasteron metaboliseres på samme måte som endogent prasteron. Systemisk metabolisme er ikke undersøkt ved denne bruken.

Eliminasjon

Systemisk eliminasjon er ikke undersøkt spesifikt ved denne bruken.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prasteron var ikke mutagent eller klastogent i et standard oppsett av *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hardfett (adeps solidus)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C

Skal ikke fryses

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning bestående av et ytre lag av PVC og et indre lag av LDPE.

Applikator laget av LDPE og 1 % fargestoff (titandioksid).

28 vaborier pakket i en eske med 6 applikatorer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1255/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08 januar 2018

Dato for siste fornyelse: 15 september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg vagitorie
prasteron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver vagitorie inneholder 6,5 mg prasteron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hardfett (adeps solidus)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vagitorie

28 vagitorier og 6 applikatorer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Vaginal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1255/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Intrarosa

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg vagitorie
prasteron.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Endoceutics

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Intrarosa 6,5 mg vagitorie
prasteron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver vagitorie inneholder 6,5 mg prasteron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hardfett (adeps solidus)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vagitorie

28 vagitorier

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Vaginal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1255/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Intrarosa 6,5 mg vagitorie prasteron (prasteron.)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Intrarosa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Intrarosa
3. Hvordan du bruker Intrarosa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Intrarosa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Intrarosa er og hva det brukes mot

Intrarosa inneholder virkestoffet prasteron.

Hva Intrarosa brukes mot

Intrarosa brukes til å behandle kvinner etter overgangsalder som har moderate til kraftige symptomer på vulvovaginal atrofi. Det brukes til å lindre symptomer på overgangsalder i skjeden som tørrhet eller irritasjon. Dette skyldes et fall i nivået av østrogen i kroppen. Dette oppstår naturlig ved overgangsalder.

Hvordan Intrarosa virker

Prasteron korrigerer symptomer og tegn på vulvovaginal atrofi ved å erstatte østrogener som vanligvis produseres før overgangsalder i eggstokkene hos kvinner. Det føres inn i skjeden slik at hormonet frigis der det er behov for det. Dette kan lindre ubehag i skjeden.

2. Hva du må vite før du bruker Intrarosa

Bruk av hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) medfører risikoer som må vurderes når du bestemmer deg for om du skal begynne med behandling, eller fortsette med behandling.

Erfaring med behandling av kvinner med tidlig overgangsalder (grunnet eggstokksvikt eller operasjon) er begrenset. Dersom du får tidlig overgangsalder kan risikoen ved bruk av HRT være endret. Rådfør deg med legen.

Før du begynner (eller begynner på nytt) med HRT, vil legen spørre om sykehistorien din og til din nærmeste familie. Legen kan bestemme seg for å utføre en undersøkelse. Hvis nødvendig kan dette inkludere undersøkelse av brystene og/eller gynekologisk undersøkelse.

Når du har begynt å bruke Intrarosa skal du komme regelmessig til kontroll hos legen (minst hver 6. måned). Diskuter med legen din på disse kontrollene fordeler og risikoer ved å fortsette med Intrarosa.

Få utført regelmessig mammografi (undersøkelse av brystene) som anbefalt av legen.

Bruk ikke Intrarosa

dersom noe av følgende gjelder deg. Rådfør deg med legen før du bruker Intrarosa dersom du er usikker på noen av punktene nedenfor,

- Dersom du har eller har hatt **brystkreft**, eller det er mistanke om at du har det
- Dersom du har **kreft som er østrogensensitiv**, slik som kreft i livmorslimhinnen (endometriet) eller det er mistanke om at du har det
- Dersom du har en **uforklarlig blødning fra skjeden**
- Dersom du har **sterk fortykning av livmorslimhinnen** (endometriehyperplasi) som ikke er under behandling
- Dersom du har eller har hatt en blodpropp i en vene (trombose), som f.eks. i bena (dyp venetrombose) eller lungene (lungeembolisme)
- Dersom du har en blodlevringssykdom (slik som protein C-mangel, protein S-mangel eller antitrombinmangel)
- Dersom du har eller nylig har hatt en sykdom som er forårsaket av blodpropper i arteriene, slik som hjerteinfarkt, slag eller angina
- Dersom du har eller har hatt en **leversykdom** og dine leverfunksjonsprøver ikke har gått tilbake til normalt nivå
- Dersom du har en sjelden blodsykdom kalt "porfyri" som føres videre innen familier (arvelig)
- Dersom du er **allergisk** overfor **prasteron** eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon").

Avbryt behandlingen straks og oppsøk lege umiddelbart dersom noen av tilstandene over oppstår for første gang mens du bruker Intrarosa.

Advarsler og forsiktighetsregler

Når det skal utvises spesiell forsiktighet med Intrarosa

Rådfør deg med lege dersom du har hatt noen av følgende problemer, før du starter behandlingen, da dette kan komme tilbake eller forverres under behandling med Intrarosa. I så tilfelle bør du oppsøke legen oftere for kontroll:

- muskelknuter (fibroider) i livmoren
- vekst av livmorslimhinnevev utenfor livmoren (endometriose) eller tidligere økt vekst av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi)
- økt risiko for å få blodpropp (se "Blodpropp i en vene (trombose)")
- økt risiko for å få østrogensensitiv kreft (som f.eks. hvis du har en mor, søster eller bestemor som har hatt brystkreft)
- høyt blodtrykk
- en leversykdom slik som en godartet svulst i leveren
- diabetes
- gallestein
- migrene eller (sterk) hodepine
- en sykdom i immunsystemet som påvirker mange organer i kroppen (systemisk lupus erythematosus, SLE)
- epilepsi
- astma
- en sykdom som påvirker trommehinnen og hørsel (otosklerose)
- svært høyt nivå av fett i blodet (triglyserider)
- væskeopphopning som skyldes hjerte- eller nyreproblemer.

Avbryt behandlingen med Intrarosa og oppsøk en lege umiddelbart

Dersom du merker noen av de følgende tilstander når du bruker HRT:

- noen av tilstandene nevnt i avsnittet "Bruk ikke Intrarosa"
- gulfarging av hud eller det hvite i øynene (gulstott). Dette kan være tegn på en leversykdom
- dersom du blir gravid
- en stor blodtrykksøkning (symptomer kan være hodepine, tretthet, svimmelhet)
- migrenelignende hodepine som oppstår for første gang
- dersom du merker tegn til blodpropp, som f.eks.:
 - smertefull hevelse og rødhet i bena
 - plutselig brystsmerte
 - pustevansker.

For ytterligere informasjon, se "Blodpropp i en vene (trombose)"

Merk: Intrarosa er ikke et prevensjonsmiddel. Dersom det er mindre enn 12 måneder siden din siste menstruasjonsperiode eller du er under 50 år, må du fortsette å bruke prevensjon i tillegg for å hindre graviditet. Rådfør deg med legen.

HRT og kreft

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med pågående eller tidligere kreft.

Sterk fortykning av livmorslimhinnen (endometriehyperplasi) og kreft i livmorslimhinnen (endometriekreft)

Behandling med HRT-tabletter med kun østrogen over lengre tid, kan øke risikoen for å få kreft i livmorslimhinnen (endometriet). Intrarosa stimulerer ikke endometriet, som vist ved atrofi i livmorslimhinnen hos alle kvinner behandlet med Intrarosa i ett år i de kliniske studiene.

Det er uklart om det er en risiko ved langtidsbehandling (mer enn ett år) med Intrarosa. Det er imidlertid vist at Intrarosa har svært lavt opptak til blodet, og tillegg av et progestogen er derfor ikke nødvendig.

Hvis du får gjennombruddsblødning eller sporblødning, er det vanligvis ikke noe å bekymre seg over, men du bør bestille time hos legen. Det kan være et tegn på at livmorslimhinnen har blitt tykkere.

Følgende risiko gjelder HRT-legemidler som sirkulerer i blodet. Intrarosa er imidlertid til lokalbehandling i skjeden, og opptaket til blodet er svært lavt. Det er mindre sannsynlig at tilstandene nevnt nedenfor forverres eller kommer tilbake under behandling med Intrarosa, men du skal oppsøke legen hvis du er bekymret.

Brystkreft

Det er holdepunkter for at bruk av HRT med kombinert østrogen-progestogen og muligens også østrogen alene øker risikoen for brystkreft. Den økte risikoen avhenger av hvor lenge du bruker HRT. Den økte risikoen blir tydelig innen noen få år, men den går tilbake til normalen innen få år (maksimalt 5 år) etter avsluttet behandling.

Undersøk brystene dine regelmessig. Oppsøk lege hvis du merker forandringer som:

- små fordypninger i huden
- forandringer på brystvortene
- enhver kul som du kan se eller kjenne.

Du rådes i tillegg til å delta i mammografiprogrammet, når du tilbys dette.

Eggstokkreft

Eggstokkreft er sjeldent – langt mer sjeldent enn brystkreft. Bruk av HRT med østrogen alene er forbundet med en noe økt risiko for eggstokkreft.

Risikoen for eggstokkreft varierer med alder. For eksempel, av 2000 kvinner i alderen 50-54 år som ikke bruker hormonsubstitusjonsbehandling, vil i gjennomsnitt omtrent 2 bli diagnostisert med eggstokkreft i løpet av en 5-årsperiode. For kvinner som har brukt hormonsubstitusjonsbehandling i 5 år vil det være omtrent 3 tilfeller per 2000 brukere (dvs. omtrent ett ekstra tilfelle).

Tilfeller av eggstokk- og brystkreft er svært sjelden rapportert hos kvinner behandlet med 6,5 mg prasteron i 52 uker.

Virkning av HRT på hjerte og kretsløp

Intrarosa har ikke blitt undersøkt hos kvinner med tidligere tromboembolisme, ukontrollert høyt blodtrykk eller hjertesykdom.

Blodpropp i en vene (trombose)

Risikoen for **blodpropp i venene** er ca. 1,3 til 3 ganger høyere hos HRT-brukere enn hos ikke-brukere, spesielt i løpet av det første året det brukes.

Blodpropp kan være alvorlig, og dersom den vandrer til lungene, kan den forårsake brystsmerte, andpustenhet, besvimelse eller til og med død.

Du er mer tilbøyelig til å få blodpropp i venene dine når du blir eldre, og dersom noen av følgende tilstander gjelder deg. Informer legen hvis noen av disse tilstandene gjelder deg:

- du er ikke i stand til å gå over en lengre periode på grunn av en stor operasjon, skade eller sykdom (se også avsnitt 3, "Dersom du må ha en operasjon")
- du er alvorlig overvektig (BMI > 30 kg/m²)
- du har et blodleversproblem som trenger langvarig behandling med et legemiddel som brukes til å forebygge blodpropp
- dersom noen av dine nære slektninger noen gang har hatt blodpropp i benet, lungene eller et annet organ
- du har systemisk lupus erythematosus (SLE)
- du har kreft.

Vedrørende tegn på blodpropp, se "Avbryt behandlingen med Intrarosa og oppsøk en lege umiddelbart".

I kliniske studier er det ikke sett dyp venetrombose med intravaginalt prasteron, men ett tilfelle av lungeembolisme som tilsvarer lavere forekomst med Intrarosa enn i placebogruppen.

Sammenligning

Hos kvinner i 50-årene som ikke tar HRT vil det i gjennomsnitt over en 5-års periode forventes at 4 til 7 av 1000 får blodpropp i en vene.

Hjertesykdom (hjerteinfarkt) / høyt blodtrykk

For kvinner som behandles med kun østrogen, er det ingen økt risiko for å få en hjertesykdom.

Slag

Risikoen for å få slag er ca. 1,5 ganger høyere hos HRT-brukere enn hos ikke-brukere. Antall ekstra tilfeller av slag på grunn av bruk av HRT vil øke med alder.

Ingen tilfeller av slag er sett med Intrarosa i kliniske studier.

Sammenligning

Hos kvinner i 50-årene som ikke tar HRT vil det i gjennomsnitt over en 5-års periode forventes at 8 av 1000 får slag. Hos kvinner i 50-årene som tar HRT i 5 år, vil antall tilfeller være 11 av 1000 brukere (dvs. 3 ekstra tilfeller).

Andre tilstander

- HRT forhindrer ikke hukommelsestap. Det er noen holdepunkter for en økt risiko for hukommelsestap hos kvinner som starter å bruke HRT etter 65-års alder. Rådfør deg med legen.
- Du kan få utflod fra skjeden som følge av smelting av "hardfettbasen" i tillegg til økt mengde skjedesekret på grunn av behandlingen. Det er ikke nødvendig å slutte med Intrarosa dersom det oppstår utflod fra skjeden.
- Intrarosa kan svekke kondomer, pessarer og kondomer for kvinner (femidomer) laget av lateks.
- Dersom du har en infeksjon i skjeden må du ta en antibiotikakur før du bruker Intrarosa.

Barn og ungdom

Intrarosa brukes kun hos voksne kvinner.

Andre legemidler og Intrarosa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det foreligger ingen data vedrørende effekt og sikkerhet hos kvinner som allerede behandles med hormonbehandling som: androgener, HRT (østrogen alene eller kombinert med progestogener).

Bruk av Intrarosa i kombinasjon med HRT (østrogen alene eller østrogen-progestogenkombinasjon eller androgen behandling) eller østrogener til bruk i skjeden er ikke anbefalt.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet og amming

Intrarosa er kun til bruk hos kvinner etter overgangsalderen. Dersom du blir gravid, avbryt behandlingen med Intrarosa og oppsøk lege.

Fertilitet

Intrarosa er ikke tiltenkt kvinner som kan bli gravide. Det er ikke kjent om dette legemidlet påvirker fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Intrarosa påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Intrarosa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil prøve å forskrive lavest mulig dose til behandling av dine symptomer i så kort tid som mulig. Rådfør deg med legen dersom du tror at dosen er for høy eller ikke høy nok.

Hvor mye du skal bruke

Bruk én vagitorie én gang daglig, ved leggetid.

Hvordan du bruker det

Før vagitorien inn i skjeden med fingeren eller med en applikator som er vedlagt i pakningen.

Les bruksanvisningen for Intrarosa på slutten av dette pakningsvedlegget nøye før bruk av dette legemidlet.

Hvor lenge du skal bruke det

Etter innledende bruk, oppsøk legen minst hver 6. måned for å sjekke om du må fortsette å bruke Intrarosa.

Dersom du tar for mye av Intrarosa

Skylling av skjeden anbefales.

Dersom du har glemt å ta Intrarosa

Dersom du har glemt å bruke en vagitorie, sett inn en så snart du husker det. Men dersom det er mindre enn 8 timer til neste dose, skal du ikke sette inn den glemte vagitorien.

Du må ikke bruke to vagitorier som erstatning for en glemte dose.

Dersom du må ha en operasjon

Informér kirurgen om at du bruker Intrarosa dersom du skal ha en operasjon. Du må kanskje slutte å bruke Intrarosa omtrent 4 til 6 uker før inngrepet for å redusere risikoen for blodpropp (se avsnitt 2, "Blodpropp i en vene (trombose)"). Spør legen når du kan begynne å bruke Intrarosa igjen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende sykdommer er rapportert oftere hos kvinner som bruker HRT-legemidler som sirkulerer i blodet sammenlignet med kvinner som ikke bruker HRT. Disse risikoene gjelder i mindre grad østrogenbehandling som tilføres i skjeden:

- brystkreft
- eggstokkreft
- blodpropp i venene i ben eller lunger (venøs tromboembolisme)
- slag
- sannsynlig hukommelsestap dersom HRT startes opp etter 65-års alder.

For mer informasjon om disse bivirkningene, se avsnitt 2.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen i de kliniske studiene var utflod fra skjeden. Dette skyldes sannsynligvis smelting av hardfett i tillegg til en forventet økning av skjedesekret på grunn av behandlingen. Det er ikke nødvendig å slutte med Intrarosa på grunn av utflod fra skjeden.

Følgende bivirkninger ble også rapportert:

- vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer): unormal celleprøve fra livmorhalsen (hovedsakelig ASCUS eller LGSIL), vektendringer (økning eller reduksjon)
- mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer): godartede polypper i livmorhals eller livmor, godartede kuler i brystene.

Følgende bivirkninger er rapportert med HRT inneholdende østrogen, men ikke med Intrarosa i kliniske studier:

- galleblæresykdom
- forskjellige hudsykdommer:
 - misfarging av huden, spesielt i ansiktet eller på halsen kjent som "svangerskapsflekker" (kloasme)
 - smertefulle rødaktige knuter i huden (erythema nodosum);
 - hudutslett med målskiveformet rødhet eller sår (erythema multiforme).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Intrarosa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Intrarosa

- Virkestoff er prasteron. Hver vagitorie inneholder 6,5 mg prasteron.
- Eneste annet innholdsstoff er hardfett (adeps solidus).

Hvordan Intrarosa ser ut og innholdet i pakningen

Intrarosa er en hvit til offwhite, avlang vagitorie som er ca. 28 mm lang og 9 mm i diameter i den bredeste enden.

Applikatoren er laget av LDPE og 1 % fargestoff (titandioksid).

Det er tilgjengelig i blisterpakninger med 28 vagitorier og 6 applikatorer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Brussel
Belgia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

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

Deutschland, Österreich

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

España

Theramex Ireland Limited
Tel: + 34 911 143 487

France

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

Italia

Theramex Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 81480024
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 30 77 166
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: + 351 210 414 100
dmed.fv@tecnimede.pt

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited
Tel: + 44 (0) 3330096795
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB
Sverige/Svíþjóð/Ruosti
Tlf/Sími/Tlf/Puh/Tel: + 46 (0) 8 544 900 22

**България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Κύπρο, Latvija, Lietuva,
Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika**
Theramex Ireland Limited
Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning for Intrarosa

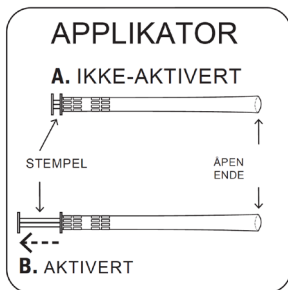
Hvordan skal jeg bruke Intrarosa

- Før én prasteronvagitorie inn i skjeden én gang daglig ved leggetid med en applikator eller fingeren.

Før du begynner

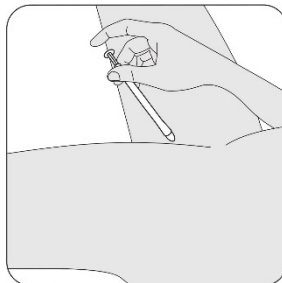
- Tøm blæren og vask hendene før du håndterer vagitorien og applikatoren.
- Riv av én innpakket vagitorie fra remsen med 7 vagitorier.

A. Bruk av applikatoren



TRINN 1

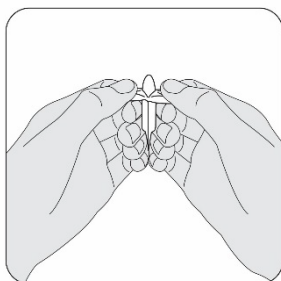
- 1A. Ta 1 applikator ut av pakningen.
- 1B. Trekk stemplet tilbake til det stopper for å aktivere applikatoren. Applikatoren må aktiveres før bruk. Legg applikatoren på en ren overflate.



TRINN 5

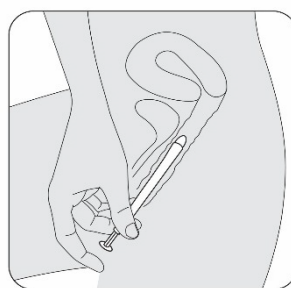
- Velg den stillingen for innføring som er mest komfortabel for deg.

5a. Liggende stilling

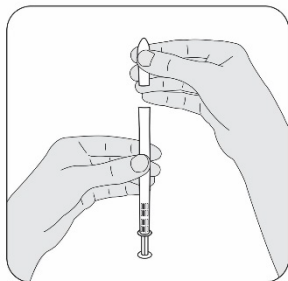


TRINN 2

- Trekk langsomt plastflikene på vagitorien fra hverandre mens du holder vagitorien mellom fingrene.
- Ta vagitorien forsiktig ut av plastomslaget.
- Dersom en vagitorie faller ned på en uren overflate, erstatt den med en ny.

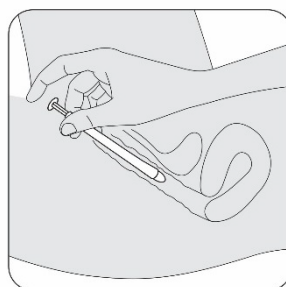


5b. Stående stilling



TRINN 3

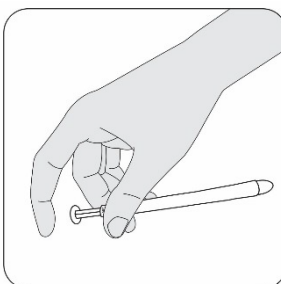
- Sett den flate enden av vagitorien i den åpne enden av den aktiverte applikatoren som vist. Du er nå klar til å føre vagitorien inn i skjeden.



TRINN 6

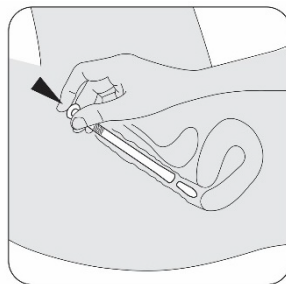
- La vagitorieenden av applikatoren gli forsiktig så langt inn i skjeden som det kjennes komfortabelt.

Ikke bruk makt.



TRINN 4

- Hold applikatoren mellom tommel og langfinger.
- Ha pekefingeren ledig til å trykke på applikatorstemplet etter at applikatoren er ført inn i skjeden.



TRINN 7

- Trykk på applikatorstemplet med pekefingeren for å frisette vagitorien.
- Trekk ut applikatoren. Vask den eller kast den etter én ukes bruk (to ekstra applikatorer er vedlagt).
- For å vaske applikatoren:
 - Ta den fra hverandre;
 - Skyll de to delene i 30 sekunder under rennende vann;
 - Tørk med et tørkepapir og sett sammen igjen.Oppbevar den på et rent sted.

B. Bruk av fingeren

Følg instruksene i trinn 2 over, og før deretter vagitorien med fingeren så langt inn i skjeden som det kjennes komfortabelt. **Ikke bruk makt.**

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Med hensyn til PRAC-vurderingsrapporten for den ikke-intervensjonelle pålagte PASS-sluttstudierapporten for legemidlet(e) nevnt ovenfor, er de vitenskapelige konklusjonene til CHMP som følger:

Intrarosa (prasteron) fjernes fra tilleggsovervåkingslisten ettersom betingelsen til markedsføringstillatelsen er oppfylt. Dette gjelder den ikke-intervensjonelle PASS - Drug Utilization Study (DUS) for å beskrive baseline-karakteristikkene, bruksmønsteret til EU-postmenopausale kvinner som starter behandling med Intrarosa og for å vurdere om EU-forskrivere overholder kontraindikasjonene som er angitt i EUs SPC.

Derfor er erklæringen om at dette legemidlet er underlagt særlig overvåking og at dette vil muliggjøre rask identifisering av ny sikkerhetsinformasjon, innledet av en omvendt likesidet svart trekant, fjernet fra preparatomtalen og pakningsvedlegget.

I tillegg benyttet MAH anledningen til å innføre en endring i listen over lokale representanter.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemidlet(e) nevnt ovenfor, er CHMP av den oppfatning at nytte-risiko-balansen for disse legemidlene er uendret, med forbehold om de foreslåtte endringene til produktinformasjonen.

CHMP er av den oppfatning at vilkårene for markedsføringstillatelsen for legemidlet nevnt ovenfor bør endres.