

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Intrarosa 6,5 mg globulka

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulka

Biała do prawie białej, podłużna globulka o długości około 28 mm i średnicy 9 mm na najszerszym końcu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Intrarosa jest wskazany do stosowania w leczeniu atrofik sromu i pochwy u kobiet po menopauzie z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 6,5 mg prasteronu (jedna globulka) podawana raz na dobę przed snem.

W leczeniu objawów pomenopauzalnych produkt Intrarosa należy stosować wyłącznie, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach przynajmniej co 6 miesięcy należy starannie oceniać ryzyko i korzyści, a leczenie produktem Intrarosa powinno być kontynuowane dopóki korzyści przewyższają ryzyko.

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli do terminu przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy opuścić pominiętą globulkę. Nie należy stosować dwóch globulek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u kobiet w podeszłym wieku.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Produkt leczniczy Intrarosa działa miejscowo w pochwie, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki u kobiet po menopauzie z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani z innymi nieprawidłowymi zmianami lub chorobami układowymi.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Intrarosa u dziewcząt z każdej grupy wiekowej nie jest właściwe we wskazaniu pomenopauzalnej atrofik sromu i pochwy.

Sposób podawania

Podanie dopochwowe

Produkt leczniczy Intrarosa można umieścić w pochwie palcem lub za pomocą aplikatora dołączonego do określonego opakowania.

Globulkę należy umieścić w pochwie najgłębiej, jak to możliwe bez powodowania dyskomfortu i użycia siły.

Jeśli używa się aplikatora, należy wykonać następujące czynności:

1. Przed użyciem należy aktywować aplikator (wysuwając tłoczek).
2. Globulkę należy włożyć płaskim końcem do otworu aplikatora.
3. Aplikator należy umieścić w pochwie najgłębiej, jak to możliwe bez powodowania dyskomfortu i użycia siły.
4. Należy wcisnąć tłok aplikatora, aby uwolnić globulkę.
5. Następnie można wyjąć aplikator i zdemontować go, a jego dwie części płukać przez 30 sekund pod bieżącą wodą, wytrzeć papierowym ręcznikiem i ponownie złożyć. Aplikator należy przechowywać w czystym miejscu do czasu ponownego użycia.
6. Każdy aplikator należy wyrzucić po tygodniu używania (dołączono dwa dodatkowe aplikatory).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych;
- Rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi albo rak piersi w wywiadzie;
- Rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów złośliwych (np. raka endometrium);
- Nieleczony rozrost endometrium;
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, dopóki wyniki badań czynnościowych wątroby nie powróciły do normy;
- Stwierdzona obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zator płucny);
- Potwierdzona skłonność do zakrzepów żylnych (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4);
- Aktywna lub przeżyta niedawno tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego);
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W leczeniu objawów pomenopauzalnych produkt Intrarosa należy stosować wyłącznie, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach przynajmniej co 6 miesięcy należy starannie oceniać ryzyko i korzyści, a leczenie produktem Intrarosa powinno być kontynuowane po uzgodnieniu z lekarzem tylko dopóki korzyści przewyższają ryzyko.

Badania lekarskie / kontrola

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Intrarosa należy zebrać pełny wywiad lekarski i rodzinny. Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe (włącznie z badaniem piersi i badaniem ginekologicznym) ukierunkowane na podstawie danych z wywiadu i przeciwwskazań oraz z uwzględnieniem specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu, według decyzji lekarza prowadzącego. W trakcie leczenia zaleca się okresowe kontrole, których częstość i charakter należy dostosować indywidualnie do potrzeb kobiety. Kobiety należy pouczyć,

jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym badania cytologiczne i pomiar ciśnienia krwi, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami postępowania dotyczącymi badań przesiewowych, zmodyfikowanymi w zależności od potrzeb klinicznych pacjentki.

Zmiany stanu zdrowia wymagające nadzoru

- Pacjentkę należy objąć ścisłym nadzorem, jeśli stwierdza się u niej wymienione niżej zmiany stanu zdrowia obecnie lub, że występowały u niej w przeszłości i (lub) nasiliły się w czasie ciąży albo stosowanej wcześniej hormonoterapii. Należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu lub zaostrzenia tych zmian w trakcie leczenia produktem Intrarosa. Dotyczy to zwłaszcza:
 - mięśniaka gładkokomórkowego macicy (włókniaki macicy) lub endometriozy;
 - czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej);
 - czynników ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. raka piersi u krewnych I stopnia;
 - nadciśnienia tętniczego;
 - zaburzeń wątroby (np. gruczolaka wątroby);
 - cukrzycy z towarzyszącą angiopatią lub bez angiopatii;
 - kamicy żółciowej;
 - migreny lub (silnych) bólów głowy;
 - toczenia rumieniowatego układowego;
 - stwierdzonego w przeszłości rozrostu endometrium (patrz niżej);
 - padaczki;
 - astmy;
 - otosklerozy.

Powody natychmiastowego przerwania leczenia

Leczenie należy zakończyć w przypadku wykrycia przeciwwskazań oraz w następujących sytuacjach:

- żółtaczka lub pogorszenie czynności wątroby;
- istotny wzrost ciśnienia krwi;
- wystąpienie po raz pierwszy migrenowych bólów głowy;
- ciąża.

Rozrost endometrium i rak endometrium

- Estrogen jest metabolitem prasteronu. U kobiet z prawidłową macicą ryzyko rozrostu endometrium i raka endometrium jest zwiększone w przypadku podawania egzogennych estrogenów przez dłuższy czas. U kobiet leczonych przez 52 tygodnie podczas badań klinicznych nie stwierdzono żadnych przypadków rozrostu endometrium. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet z rozrostem endometrium.
- Nie zaleca się dodawania progestagenów do produktów zawierających estrogeny przeznaczonych do podania dopochwowego, w przypadku których ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny utrzymuje się w zakresie prawidłowych wartości pomenopauzalnych.
- Nie przeprowadzono trwających dłużej niż rok badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania prasteronu podawanego dopochwowo dla endometrium. Dlatego w razie powtarzania kuracji należy przynajmniej raz w roku analizować zasadność leczenia.
- Jeśli kiedykolwiek w trakcie leczenia wystąpi krwawienie lub plamienie, należy zbadać przyczynę (w diagnostyce można uwzględnić biopsję endometrium), aby wykluczyć raka endometrium.
- Nieprzerwana stymulacja estrogenowa może prowadzić do transformacji przednowotworowej lub nowotworowej w obrębie resztkowych ognisk endometriozy. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas stosowania tego produktu u kobiet po operacji usunięcia macicy z powodu endometriozy, zwłaszcza jeśli stwierdza się u nich resztkową endometriozę, ponieważ nie przeprowadzono badań prasteronu podawanego dopochwowo u kobiet z endometriozą.

Prasteron jest metabolizowany do związków estrogenowych. Opisane niżej zagrożenia mają związek z ogólnoustrojową hormonalną terapią zastępczą (HTZ) i w mniejszym stopniu dotyczą produktów

zawierających estrogeny przeznaczonych do podania dopochwowego, w przypadku których ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny utrzymuje się w zakresie prawidłowych wartości pomenopauzalnych. Należy je jednak wziąć pod uwagę w razie długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu.

Rak piersi

Ogólne dowody wskazują na zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet stosujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami, a przypuszczalnie także wyłącznie estrogeny, w ramach ogólnoustrojowej HTZ, przy czym ryzyko to zależy od czasu stosowania HTZ. Wzrost ryzyka uwiadcza się w ciągu kilku lat stosowania, ale ryzyko powraca do wyjściowego poziomu w okresie kilku lat (najwyżej pięciu) po zaprzestaniu leczenia.

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet z aktywnym lub stwierdzonym w przeszłości rakiem piersi. Zgłoszono jeden przypadek raka piersi po 52 tygodniach leczenia w grupie 1196 kobiet przyjmujących dawkę 6,5 mg, co odpowiada wskaźnikowi zachorowalności poniżej wartości obserwowanej w prawidłowej populacji kobiet w tym samym wieku.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

Dane epidemiologiczne z dużej metaanalizy wskazują na nieznaczne zwiększenie ryzyka u kobiet przyjmujących wyłącznie estrogeny w ramach ogólnoustrojowej HTZ, które uwiadcza się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się z upływem czasu po ich odstawieniu.

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet z aktywnym lub stwierdzonym w przeszłości rakiem jajnika. Zgłoszono jeden przypadek raka jajnika w grupie 1196 kobiet przyjmujących dawkę 6,5 mg, co odpowiada wskaźnikowi zachorowalności przekraczającemu wartość obserwowaną w prawidłowej populacji kobiet w tym samym wieku. Należy zaznaczyć, że przypadek ten stwierdzono przed rozpoczęciem leczenia, a u pacjentki występowała mutacja BRCA1.

Nieprawidłowy wynik cytologii

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii (obecność atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu [ang. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS] lub wynik gorszy). Zgłaszano przypadki występowania nieprawidłowych wyników cytologii odpowiadających zmianom typu ASCUS lub śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia (ang. Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL) u kobiet leczonych dawką 6,5 mg (często).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet ze stwierdzoną obecnie lub w przeszłości żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową.

- Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później (patrz punkt 4.8).
- U pacjentek z potwierdzoną skłonnością do zakrzepów ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest zwiększone, a HTZ może je dodatkowo zwiększyć. Dlatego HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek (patrz punkt 4.3).
- Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalicza się stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże operacje, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI >30 kg/m²), okres ciąży/poporodowy, toczeń rumieniowaty układowy i choroby nowotworowe. Nie uzgodniono stanowiska w sprawie potencjalnej roli żyłaków w etiologii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Tak jak u wszystkich pacjentów po zabiegach chirurgicznych, należy rozważyć zastosowanie środków profilaktycznych w celu zapobieżenia rozwojowi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji. Jeśli po planowym zabiegu konieczne będzie długotrwałe unieruchomienie, zaleca się tymczasowe wstrzymanie HTZ 4-6 tygodni wcześniej. Nie należy wznowiać terapii do czasu całkowitego uruchomienia kobiety.

- Kobietom, u których w wywiadzie nie stwierdzono żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ale których krewny pierwszego stopnia chorował na zakrzepicę w młodym wieku, można zaproponować badania przesiewowe po starannym omówieniu związanych z nimi ograniczeń (tylko część wad predysponujących do zakrzepów ujawnianych jest w badaniach przesiewowych). Jeśli ujawniono wadę predysponującą do zakrzepów, która wiąże się z zakrzepicą u członków rodziny, albo jeśli wada ta jest „ciężka” (np. niedobór antytrombiny, białka C lub białka S albo połączenie wad), HTZ jest przeciwwskazana.
- U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ.
- Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, produkt leczniczy Intrarosa należy odstawić. Należy zalecić pacjentkom, aby zgłosiły się do lekarza prowadzącego natychmiast po zauważeniu potencjalnych objawów choroby zakrzepowo-zatorowej (np. bolesnego obrzęku nogi, nagłego bólu w klatce piersiowej, duszności).

W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek zatoru płucnego w grupie leczonej dawką 6,5 mg i jeden w grupie placebo.

Choroba niedokrwienna serca/nadciśnienie tętnicze

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi przekraczające 140/90 mmHg) i chorobą sercowo-naczyniową. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nadciśnienia występujące niezbyt często, przy czym podobną częstość występowania odnotowano w obydwu grupach (leczonej prasteronem w dawce 6,5 mg i otrzymującej placebo). W czasie badań klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku choroby niedokrwiennej serca.

Udar niedokrwienny

Ogólnoustrojowa terapia estrogenami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia niedokrwinnego udaru mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem ani z upływem czasu liczonego od menopauzy. Jednak ze względu na to, że podstawowe ryzyko udaru jest ściśle zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększy się z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet ze stwierdzoną obecnie lub w przeszłości tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową. W czasie badań klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Inne zaburzenia obserwowane podczas stosowania HTZ

- Estrogeny mogą powodować zatrzymanie płynów w organizmie. Dlatego należy uważnie obserwować pacjentki z zaburzeniami czynności serca lub nerek.
- Kobiety z hipertrójglicydemią powinny być ściśle kontrolowane w czasie terapii substytucyjnej estrogenami lub HTZ, ponieważ rzadko zgłaszano przypadki znacznego zwiększenia stężeń trójglicerydów w osoczu, prowadzącego u osób z tym zaburzeniem do zapalenia trzustki w przypadku stosowania estrogenów.
- Estrogeny zwiększają stężenie globuliny wiążącej hormony tarczycy (ang. Thyroid binding globulin, TBG), co prowadzi do zwiększenia całkowitej ilości hormonów tarczycy krążących we krwi ocenianego na podstawie stężenia jodu związanego z białkami (ang. Protein-bound iodine, PBI), stężenia T4 (oznaczanego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) albo stężenia T3 (oznaczanego metodą radioimmunologiczną). Wychwyt T3 na żywicy jest zmniejszony, co świadczy o zwiększeniu stężenia TBG. Stężenia wolnej T4 i wolnej T3 są niezmienione. Stężenia innych białek wiążących w surowicy mogą być zwiększone, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. Corticoid binding globulin, CBG),

globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. Sex-hormone-binding globulin, HBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Zwiększone mogą być stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytrypsyna, ceruloplazmina).

- Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Pewne dowody wskazują na zwiększenie ryzyka prawdopodobnego otępienia u kobiet, które rozpoczęły w ramach HTZ nieprzerwane stosowanie leków złożonych lub wyłącznie estrogenów po 65. roku życia.

Żadnego z tych zaburzeń nie obserwowano w przypadku stosowania produktu leczniczego Intrarosa podczas badań klinicznych.

U kobiet z zakażeniem pochwy należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Intrarosa.

Ze względu na przewidywane zwiększenie ilości wydzieliny pochwowej w wyniku leczenia oraz topnienie podłoża globulki z utwardzonego tłuszczu może pojawić się wydzielina z pochwy, jednak nie wymaga to przerwania stosowania produktu leczniczego Intrarosa (patrz punkt 4.8).

Należy unikać używania prezerwatyw, błon dopochwowych lub kapturek naszyjkowych wykonanych z lateksu, jednocześnie z produktem leczniczym Intrarosa, ponieważ preparat może uszkodzić gumę.

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet stosujących aktualnie hormonoterapię: HTZ (tylko estrogeny lub estrogeny w skojarzeniu z progestagenami) albo leczenie androgenami.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu z HTZ (jednoskładnikowa terapia estrogenami lub skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa albo leczenie androgenami) lub estrogenami podawanymi dopochwowo, dlatego nie jest to zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Intrarosa nie jest wskazany u kobiet w wieku rozrodczym przed menopauzą, w tym także w ciąży.

Jeśli w trakcie leczenia produktem Intrarosa kobieta zajdzie w ciążę, leczenie należy natychmiast przerwać. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Intrarosa u kobiet w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Intrarosa nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt leczniczy Intrarosa nie jest wskazany u kobiet płodnych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Intrarosa nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była wydzielina z pochwy. Jej obecność wiąże się z przewidywanym zwiększeniem ilości wydzieliny pochwowej w wyniku leczenia oraz topnieniem podłoża globulki z utwardzonego tłuszczu. Pojawienie się wydzieliny z pochwy nie wymaga przerwania stosowania produktu leczniczego Intrarosa (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych w przypadku stosowania globulek zawierających prasteron w dawce 6,5 mg.

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych w przypadku stosowania globulek zawierających prasteron w dawce 6,5 mg

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wydzielina w miejscu aplikacji	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieprawidłowy wynik cytologii (głównie ASCUS lub LGSIL)	Polipy błony śluzowej macicy/szyjki macicy Guzek w piersi (łagodny)
Badania diagnostyczne	Wahania masy ciała	

Ryzyko raka piersi

- U kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową przez ponad 5 lat zgłaszano maksymalnie dwukrotne zwiększenie ryzyka raka piersi.
- U osób leczonych wyłącznie estrogenami ryzyko jest zwiększone w znacznie mniejszym stopniu niż u osób stosujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami.
- Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania tych hormonów (patrz punkt 4.4).
- Przedstawiono wyniki największego randomizowanego badania z grupą kontrolną placebo (badanie WHI) i największego badania epidemiologicznego (MWS).

Badanie MWS (Million Women Study) – szacunkowe dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat ^{*1}	Współczynnik ryzyka i 95% CI#	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
		HTZ z zastosowaniem wyłącznie estrogenów	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Całkowity współczynnik ryzyka. Wartość współczynnika ryzyka nie jest stała, lecz zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu stosowania

Uwaga: Ze względu na różnice podstawowej zachorowalności na raka piersi w poszczególnych państwach UE, proporcjonalnie zmieni się również liczba dodatkowych przypadków raka piersi.

^{*1} Na podstawie podstawowych wskaźników zachorowalności w krajach rozwiniętych

Prowadzone w Stanach Zjednoczonych badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI)
Wyłącznie estrogeny CEE			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* ²

Rak jajnika

Stosowanie tylko estrogenów lub estrogenów w skojarzeniu z progestagenami w ramach HTZ wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka rozpoznania raka jajnika (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie 52 badań epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet stosujących aktualnie HTZ w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały HTZ (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). W grupie kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosujących HTZ przez 5 lat jest to 1 dodatkowy przypadek na 2000 użytkowniczek. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u 2 na 2000 kobiet w okresie 5 lat.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka względnego rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Przedstawiono wyniki badań WHI:

Badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ
Wyłącznie estrogeny przyjmowane doustnie*³			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Ryzyko choroby niedokrwiennej serca

- Ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami w ramach HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu

- Stosowanie estrogenów i estrogenów w skojarzeniu z progestagenami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka względnego wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego nie jest zwiększone w czasie stosowania HTZ.
- Ryzyko względne nie zależy od wieku ani czasu stosowania, jednak ze względu na to, że podstawowe ryzyko udaru jest ściśle zależne od wieku, całkowite ryzyko wystąpienia udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększy się z wiekiem (patrz punkt 4.4).

² *Badanie WHI z udziałem kobiet bez macicy, u których nie wykazano zwiększenia ryzyka rozwoju raka piersi

³ *Badanie z udziałem kobiet bez macicy

Badania WHI łącznie – dodatkowe ryzyko niedokrwinnego udaru mózgu^{*4} po 5 latach stosowania

Grupa wiekowa (lata)	Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat	Współczynnik ryzyka i 95% CI	Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1-5)

W związku z leczeniem estrogenami/progestagenami zgłaszano inne działania niepożądane:

- Choroby pęcherzyka żółciowego.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ostuda, rumień wielopostaciowy, plamica naczyńniowa.
- Prawdopodobne otępienie w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się irygacje pochwy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne hormony płciowe i modulatory układu płciowego, kod ATC: G03XX01.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Intrarosa zawiera substancję czynną prasteron, czyli dehydroepiandrosteron (DHEA), który pod względem biochemicznym i biologicznym jest identyczny z endogennym ludzkim DHEA, nieaktywnym prekursorem hormonów steroidowych przekształcanym w estrogeny i androgeny. Produkt leczniczy Intrarosa różni się od preparatów estrogenowych, ponieważ dostarcza również metabolitów androgenowych.

Stwierdza się zależne od estrogenów zwiększenie liczby komórek warstwy powierzchniowej i pośredniej nabłonka oraz zmniejszenie liczby komórek warstwy przypodstawnej w błonie śluzowej pochwy. Ponadto, następuje zmniejszenie pH do wartości zbliżonych do normy, co umożliwia wzrost prawidłowej flory bakteryjnej.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź fizjologiczna (miernik obiektywny)

Dane dotyczące skuteczności pochodzą z dwóch prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie wieloośrodkowych, randomizowanych, kluczowych badań fazy III z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo (Badanie 1 ERC-231 i Badanie 2 ERC-238), w których uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku od 40 do 80 lat (średni wiek = 58,6 roku w Badaniu 1 oraz 59,5 roku w

44 *nie różnicowano udaru niedokrwinnego i krwotocznego

Badaniu 2) z atrofią sromu i pochwy. W punkcie wyjścia u kobiet stwierdzono $\leq 5,0\%$ komórek warstwy powierzchniowej w wymazie z pochwy, wartość pH w pochwie $> 5,0$ oraz bolesne współżycie płciowe (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) określane przez pacjentki jako najbardziej dokuczliwy objaw atrofii sromu i pochwy. Po 12 tygodniach codziennego stosowania globulek z prasteronem w dawce 6,5 mg (n=81 w Badaniu 1 i n=325 w Badaniu 2) w obydwu badaniach wykazano w porównaniu z placebo (n=77 w Badaniu 1 i n=157 w Badaniu 2) istotną poprawę w stosunku do stanu wyjściowego 3 równoważnych-podstawowych punktów końcowych, a mianowicie zwiększenie odsetka komórek warstwy powierzchniowej ($p < 0,0001$), zmniejszenie odsetka komórek warstwy przypodstawnej ($p < 0,0001$) i zmniejszenie wartości pH pochwy ($p < 0,0001$).

Objawy (miernik subiektywny)

Najbardziej dokuczliwy objaw, bolesne współżycie płciowe (równorzędny podstawowy punkt końcowy), oceniano w punkcie wyjścia i po 12 tygodniach, przy czym jego nasilenie klasyfikowano w sposób następujący: brak=0, łagodne=1, umiarkowane=2, ciężkie=3. W Tabeli 2 przedstawiono średnią zmianę wyniku oceny nasilenia najbardziej dokuczliwego objawu, bolesnego współżycia płciowego, po 12 tygodniach leczenia wraz z wynikiem analizy statystycznej dotyczącej różnicy względem placebo w Badaniu 1 (ERC-231) i Badaniu 2 (ERC-238).

Tabela 2: Pierwszoplanowa analiza skuteczności – zmiana nasilenia najbardziej dokuczliwego objawu, bolesnego współżycia płciowego, po 12 tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym (populacja ITT; LOCF)

Badanie	Bolesne współżycie płciowe		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Wartość p
Badanie 1	-1,27	-0,87	0,0132
Badanie 2	-1,42	-1,06	0,0002

W Tabeli 3 przedstawiono odsetek uczestniczek, które zgłosiły zmianę nasilenia najbardziej dokuczliwego objawu, bolesnego współżycia płciowego, po 12 tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. „Poprawę” zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku oceny nasilenia o 1 lub więcej punktów. „Złagodzenie” zdefiniowano jako brak objawów lub obecność jedynie łagodnych objawów po 12 tygodniach. „Znaczną poprawę” stwierdzano wyłącznie u pacjentek z wyjściowym najbardziej dokuczliwym objawem o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których nastąpiła zmiana objawów ciężkich na łagodne albo objawów ciężkich lub umiarkowanie nasilonych na brak objawów.

Tabela 3: Odsetek pacjentek, u których uzyskano poprawę, złagodzenie lub znaczną poprawę najbardziej dokuczliwego objawu, bolesnego współżycia płciowego, po 12 tygodniach stosowania produktu Intrarosa w porównaniu z placebo (ITT, LOCF)

	Poprawa		Złagodzenie		Znaczna poprawa	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Badanie 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%
Badanie 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%

Bezpieczeństwo kliniczne

Oprócz dwóch głównych 12-tygodniowych badań klinicznych fazy III, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Intrarosa uzyskano także w jednym, trwającym rok nieporównawczym, otwartym badaniu bezpieczeństwa.

Zgłoszono przypadki raka piersi i jajnika u kobiet leczonych prasteronem w dawce 6,5 mg przez 52 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki nieprawidłowych wyników cytologii odpowiadających zmianom typu ASCUS (obecność atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu) lub LSIL (śródnałonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia) występujące często u kobiet leczonych produktem Intrarosa przez 52 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo dla endometrium

Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowych zmian histologicznych w 389 nadających się do oceny biopsjach endometrium pobranych na zakończenie badania po 52 tygodniach leczenia produktem Intrarosa.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Intrarosa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prasteron podawany dopochwowo jest nieaktywnym prekursorem, który wnika do komórek pochwy, gdzie przekształcany jest w swoiste dla komórek niewielkie ilości estrogenów i androgenów, zależnie od poziomu enzymów w komórkach każdego rodzaju. Korzystny wpływ na przedmiotowe i podmiotowe objawy atrofii sromu i pochwy jest skutkiem aktywacji receptorów estrogenowych i androgenowych w pochwie.

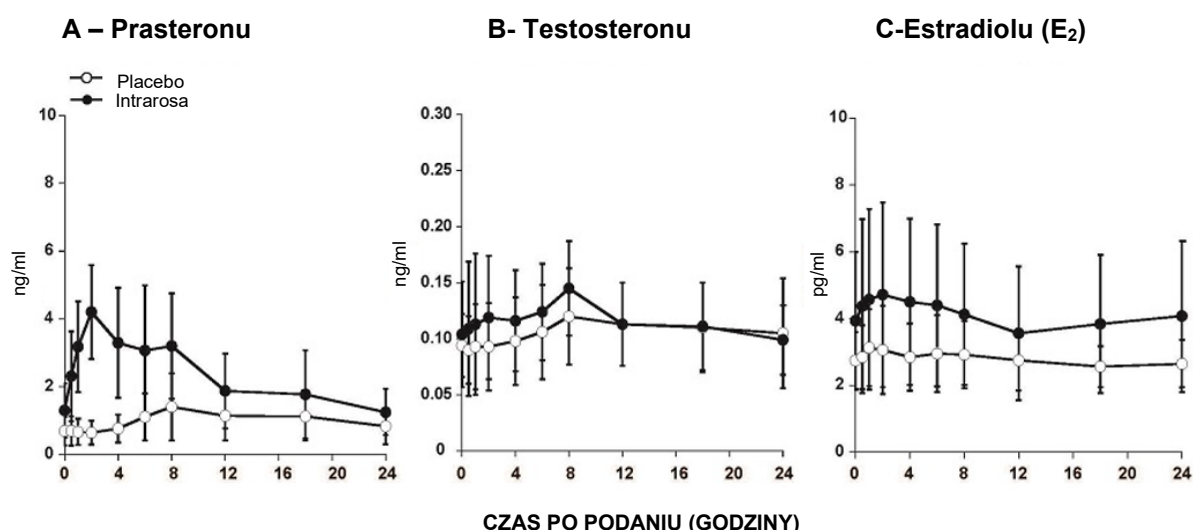
W badaniu przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie w wyniku leczenia globulkami Intrarosa podawanymi raz na dobę przez 7 dni uzyskano średnią wartość C_{max} prasteronu 4,4 ng/ml oraz średnią wartość pola pod krzywą prasteronu w okresie od 0 do 24 godzin (AUC_{0-24}) 56,2 ng h/ml w dniu 7. i były to wartości istotnie większe niż w grupie otrzymującej placebo (Tabela 4; Rycina 1). Wartości C_{max} i AUC_{0-24} metabolitów testosteronu i estradiolu także były nieznacznie większe u kobiet leczonych globulkami Intrarosa w porównaniu z kobietami otrzymującymi placebo, ale utrzymywały się w zakresie wartości prawidłowych dla kobiet po menopauzie (<10 pg estradiolu/ml; <0,26 ng

testosteronu/ml), co ustalono na podstawie wyników oznaczeń wykonywanych przy użyciu zwalidowanych testów opartych na spektrometrii masowej zarówno dla próbek badanych, jak i wartości referencyjnych.

Tabela 4: Wartości C_{max} i AUC_{0-24} prasteronu, testosteronu i estradiolu w 7. dniu podawania codziennie placebo lub produktu Intrarosa (wartość średnia $\pm$ OS)

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

¹: N=8



Rycina 1: Stężenie prasteronu (A), testosteronu (B) i estradiolu (C) w surowicy krwi oznaczane w okresie 24 godzin w 7. dniu po zakończeniu codziennego podawania placebo lub produktu Intrarosa (wartość średnia $\pm$ OS)

Dystrybucja

Prasteron podawany dopochwowo (egzogenny) pozostaje głównie w miejscu aplikacji, ale obserwuje się pewne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na lek, a zwłaszcza jego metabolity, która jednak utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych.

Metabolizm

Egzogenny prasteron jest metabolizowany w taki sam sposób, jak prasteron endogenny. Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu ogólnoustrojowego w tym zastosowaniu.

Eliminacja

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących eliminacji z organizmu w tym zastosowaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo* prasteron nie wywierał działania mutagennego ani klastogennego.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ani toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały (adepts solidus)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C

Nie zamrażać

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер składający się z warstwy zewnętrznej wykonanej z polichlorku winylu (PVC) i warstwy wewnętrznej wykonanej z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).

Aplikator wykonany z polietylenu o niskiej gęstości zawierającego 1% substancji barwiącej (dwutlenek tytanu).

28 globulek zapakowanych w pudełko tekturowe z 6 aplikatorami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruksela
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1255/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Intrarosa 6,5 mg globulka
prasteron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tłuszcz stały (adepts solidus)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Globulka

28 globulek i 6 aplikatorów

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dopochwowe

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruksela
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1255/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Intrarosa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Intrarosa 6,5 mg globulka
prasteron.

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Endoceutics

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Intrarosa 6,5 mg, globulka
prasteron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tłuszcz stały (adepts solidus)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Globulka

28 globulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dopochwowe

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruksela
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1255/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Intrarosa 6,5 mg globulka prasteron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Intrarosa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Intrarosa
3. Jak stosować lek Intrarosa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Intrarosa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Intrarosa i w jakim celu się go stosuje

Intrarosa zawiera substancję czynną prasteron.

W jakim celu stosuje się lek Intrarosa

Lek Intrarosa jest stosowany w leczeniu kobiet po menopauzie z objawami zaniku sromu i pochwy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Stosuje się go w celu złagodzenia objawów menopauzy, takich jak suchość lub podrażnienie pochwy. Objawy te są spowodowane spadkiem stężenia estrogenów w organizmie, który jest zjawiskiem naturalnym po menopauzie.

Jak działa lek Intrarosa

Prasteron koryguje przedmiotowe i podmiotowe objawy zaniku sromu i pochwy zastępując estrogeny, które zwykle wytwarzane są w jajnikach u kobiet przed menopauzą. Lek jest umieszczany w pochwie, a hormon uwalniany jest w zależności od potrzeb. Może to złagodzić uczucie dyskomfortu w pochwie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Intrarosa

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) wiąże się z ryzykiem, które należy wziąć pod uwagę decydując się na jej rozpoczęcie lub kontynuację.

Doświadczenia związane z leczeniem kobiet z przedwczesną menopauzą (w wyniku niewydolności jajników lub po operacji) są ograniczone. U kobiet z przedwczesną menopauzą ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może być inne. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Przed rozpoczęciem (lub wznowieniem) HTZ lekarz zbierze od pacjentki wywiad dotyczący przebytych chorób i chorób występujących w rodzinie. Lekarz może podjąć decyzję o przeprowadzeniu badania fizykalnego. Może ono obejmować w razie potrzeby badanie piersi i (lub) badanie ginekologiczne.

Po rozpoczęciu stosowania leku Intrarosa należy zgłaszać się do lekarza na regularne kontrole (co najmniej raz na 6 miesięcy). Podczas tych kontroli należy omówić z lekarzem korzyści i ryzyko związane z dalszym stosowaniem leku Intrarosa.

Należy zgłaszać się regularnie na przesiewowe badania piersi zgodnie z zaleceniem lekarza.

Kiedy nie stosować leku Intrarosa

jeśli którakolwiek z opisanych niżej sytuacji dotyczy pacjentki. Jeśli pacjentka nie jest pewna któregokolwiek z poniższych punktów, należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Intrarosa.

- jeśli obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki rozpoznano **raka piersi** lub jeśli istnieje podejrzenie raka piersi;
- jeśli u pacjentki rozpoznano **nowotwór wrażliwy na estrogeny**, taki jak rak błony śluzowej macicy (endometrium), lub jeśli istnieje podejrzenie takiego nowotworu;
- jeśli u pacjentki występuje **niewyjaśnione krwawienie z pochwy**;
- jeśli u pacjentki występuje nieleczone **nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy** (rozrost endometrium);
- jeśli obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki rozpoznano obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepicę), takich jak żyły nóg (zakrzepica żył głębokich) lub płuc (zator płucny);
- jeśli u pacjentki występują zaburzenia krzepnięcia krwi (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- jeśli obecnie lub niedawno u pacjentki rozpoznano chorobę spowodowaną obecnością zakrzepów krwi w tętnicach, taką jak zawał serca, udar mózgu lub dławica piersiowa;
- jeśli obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości u pacjentki rozpoznano **chorobę wątroby**, a wyniki badań czynności wątroby nie powróciły do normy;
- jeśli u pacjentki występuje rzadka choroba krwi zwana porfirią, która przekazywana jest wśród członków rodziny (dziedziczona);
- jeśli pacjentka ma **uczulenie** na **prasteron** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”).

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania leku Intrarosa, należy natychmiast przerwać jego stosowanie i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Intrarosa

Jeśli u pacjentki kiedykolwiek występowały wymienione niżej problemy, przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć o tym lekarzowi ze względu na możliwość ich nawrotu lub nasilenia podczas stosowania leku Intrarosa. W takim przypadku należy częściej zgłaszać się do lekarza na kontrolę:

- włókniaki macicy;
- rozrost endometrium poza macicą (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) w wywiadzie;
- zwiększenie ryzyka powstania zakrzepów krwi (patrz „Obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica)”);
- zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworu estrogenozależnego (np. występowanie raka piersi u matki, siostry lub babki);
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi;
- zaburzenia wątroby, takie jak łagodny guz wątroby;
- cukrzyca;
- kamica pęcherzyka żółciowego;
- migrena lub (silne) bóle głowy;
- choroba układu odpornościowego z zajęciem wielu narządów organizmu (toczeń rumieniowaty układowy);
- padaczka;

- astma;
- choroba związana ze zmianami błony bębenkowej i słuchu (otoskleroza);
- bardzo duże stężenie tłuszczów we krwi (trójglicerydów);
- zatrzymanie płynów w organizmie z powodu choroby serca lub nerek.

Należy przerwać stosowanie leku Intrarosa i natychmiast zgłosić się do lekarza

W przypadku stwierdzenia którejkolwiek z poniższych sytuacji w czasie stosowania HTZ:

- którejkolwiek z zaburzeń opisanych w punkcie „Kiedy nie stosować leku Intrarosa”;
- zażółcenie skóry lub twardówek (białkówek) oczu (żółtaczka). Mogą to być objawy choroby wątroby;
- zajście pacjentki w ciążę;
- znaczne podwyższenie ciśnienia krwi (jego objawami mogą być bóle głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy);
- występujące po raz pierwszy migrenopodobne bóle głowy;
- wystąpienie objawów świadczących o obecności zakrzepów krwi, takich jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg;
 - nagły ból w klatce piersiowej;
 - trudności z oddychaniem.

Więcej informacji znajduje się w punkcie „Obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica)”.

Uwaga: Lek Intrarosa nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeśli od czasu ostatniej miesiączki upłynęło mniej niż 12 miesięcy lub pacjentka nie skończyła 50 lat, nadal konieczne może być stosowanie dodatkowej antykoncepcji w celu zapobieżenia ciąży. Należy zwrócić się do lekarza po poradę.

HTZ a nowotwory

Nie przeprowadzono badań leku Intrarosa u kobiet ze stwierdzoną obecnie lub w przeszłości chorobą nowotworową.

Nadmierne pogrubienie błony śluzowej macicy (rozrost endometrium) oraz rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Długotrwałe stosowanie jednoskładnikowej estrogenowej HTZ może spowodować zwiększenie ryzyka rozwoju raka błony śluzowej macicy (endometrium). Lek Intrarosa nie pobudza endometrium, co wykazano na podstawie zaniku błony śluzowej macicy u wszystkich kobiet stosujących lek Intrarosa przez rok podczas badań klinicznych.

Nie ma pewności, czy długotrwałe stosowanie leku Intrarosa (przez ponad rok) wiąże się z ryzykiem. Wykazano jednak, że Intrarosa wchłania się do krwi w bardzo niewielkim stopniu, dlatego nie jest konieczne dodawanie progestagenu.

Jeśli wystąpi plamienie lub krwawienie zwykle nie ma się czym martwić, ale należy umówić się na wizytę u lekarza. Może to świadczyć o zgrubieniu endometrium.

Opisane niżej zagrożenia dotyczą leków stosowanych w ramach HTZ (krążących we krwi). Jednak lek Intrarosa przeznaczony jest do stosowania miejscowego w pochwie i wchłania się do krwi w bardzo niewielkim stopniu. Pogorszenie lub nawrót wspomnianych niżej zaburzeń w trakcie stosowania leku Intrarosa jest mniej prawdopodobne, ale w razie jakichkolwiek obaw należy zgłosić się do lekarza.

Rak piersi

Dowody wskazują na to, że stosowanie estrogenów w skojarzeniu z progestagenami, a przypuszczalnie także wyłącznie estrogenów w ramach HTZ, zwiększa ryzyko raka piersi. To dodatkowe ryzyko zależy od czasu stosowania HTZ. Dodatkowe ryzyko ujawnia się w ciągu kilku lat. Jednak powraca do normy w okresie kilku lat (najwyżej 5) po zakończeniu leczenia.

Należy regularnie badać piersi i zgłosić się do lekarza w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian, takich jak:

- wgłębienie skóry;
- zmiany brodawek sutkowych;
- jakiegokolwiek widoczne lub wyczuwalne guzki.

Ponadto, zaleca się przystąpienie do programów mammograficznych badań przesiewowych w przypadku otrzymania takiej propozycji.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż rak piersi. Stosowanie jednoskładnikowej, estrogenowej HTZ wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka raka jajnika.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika różni się w zależności od wieku. Na przykład w przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u 2 na 2000 kobiet w okresie 5 lat. U kobiet, które stosują HTZ przez 5 lat, stwierdzone zostaną około 3 przypadki na 2000 użytkowniczek (tj. mniej więcej 1 dodatkowy przypadek).

Rzadko zgłaszano przypadki raka piersi i jajnika u kobiet leczonych prasteronem w dawce 6,5 mg przez 52 tygodnie.

Wpływ HTZ na serce i układ krążenia

Nie przeprowadzono badań leku Intrarosa u kobiet z chorobą zakrzepowo-zatorową, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub chorobą serca w wywiadzie.

Obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica)

Ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach jest około 1,3-3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ niż u kobiet, które nie stosują takiej terapii, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

Obecność zakrzepów krwi może być poważnym problemem, a jeśli jeden z nich przemieści się do płuc, może spowodować wystąpienie bólu w klatce piersiowej, duszności, omdlenia, a nawet zgon.

Prawdopodobieństwo powstania zakrzepów krwi w żyłach zwiększa się z wiekiem, a także w opisanych niżej sytuacjach. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z tych sytuacji dotyczy pacjentki:

- brak możliwości chodzenia przez długi czas z powodu ciężkiej operacji, urazu lub choroby (patrz także punkt 3 „Jeśli konieczna jest operacja”);
- ciężka nadwaga (BMI >30 kg/m²);
- jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia krwi wymagające długotrwałego stosowania leków zapobiegających zakrzepom;
- stwierdzona kiedykolwiek obecność zakrzepów krwi w nogach, płucach lub innych narządach u bliskiego krewnego;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- choroba nowotworowa.

Objawy zakrzepicy opisano w punkcie „Kiedy należy przerwać stosowanie leku Intrarosa i natychmiast zgłosić się do lekarza”.

W badaniach klinicznych nie odnotowano żadnego przypadku zakrzepicy żył głębokich w związku ze stosowaniem prasteronu podawanego dopochwowo. Stwierdzono natomiast jeden przypadek zatoru płucnego, co oznacza, że współczynnik zachorowalności był mniejszy w grupie stosującej lek Intrarosa niż w grupie placebo.

Porównanie

Wystąpienia zakrzepicy żyłnej w okresie 5 lat można spodziewać się średnio u 4 do 7 na 1000 kobiet po 50. roku życia, które nie stosują HTZ.

Choroba serca (zawał serca)/nadciśnienie tętnicze

U kobiet stosujących jednoskładnikową terapię estrogenową ryzyko rozwoju choroby serca nie jest zwiększone.

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ niż u kobiet, które nie stosują takiej terapii. Liczba dodatkowych przypadków udaru mózgu związanych ze stosowaniem HTZ będzie zwiększać się z wiekiem.

Nie odnotowano żadnego przypadku udaru mózgu w związku ze stosowaniem leku Intrarosa podczas badań klinicznych.

Porównanie

Wystąpienia udaru mózgu w okresie 5 lat można spodziewać się średnio u 8 na 1000 kobiet po 50. roku życia, które nie stosują HTZ. W grupie kobiet po 50. roku życia stosujących HTZ jest to 11 przypadków na 1000 kobiet w okresie 5 lat (czyli 3 dodatkowe przypadki).

Inne zaburzenia

- HTZ nie zapobiega pogorszeniu pamięci. Pewne dowody wskazują na zwiększenie ryzyka pogorszenia pamięci u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ po 65. roku życia. Należy zwrócić się do lekarza po poradę.
- Może pojawić się wydzielina z pochwy związana z topnieniem podłoża globulki z utwardzonego tłuszczu i zwiększeniem ilości wydzieliny pochwowej. Pojawienie się wydzieliny z pochwy nie wymaga przerwania stosowania leku Intrarosa.
- Lek Intrarosa może spowodować osłabienie wytrzymałości prezerwatyw, błon dopochwowych i kapturków naszyjkowych wykonanych z lateksu.
- W przypadku zakażenia pochwy przed zastosowaniem leku Intrarosa konieczna jest kuracja antybiotykowa.

Dzieci i młodzież

Lek Intrarosa stosowany jest wyłącznie u dorosłych kobiet.

Lek Intrarosa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u kobiet stosujących jednocześnie hormonoterapię, np. androgeny, HTZ (jednoskładnikową estrogenową lub skojarzoną estrogenowo-progestagenową).

Stosowanie leku Intrarosa jednocześnie z HTZ (jednoskładnikowa terapia estrogenami lub skojarzona terapia estrogenowo-progestagenową albo leczenie androgenami) lub estrogenami podawanymi dopochwowo nie jest zalecane.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża i karmienie piersią

Lek Intrarosa przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. W przypadku zajścia w ciążę, należy zaprzestać stosowania leku Intrarosa i zgłosić się do lekarza.

Płodność

Lek Intrarosa nie jest przeznaczony dla kobiet w wieku rozrodczym. Nie wiadomo, czy lek wpływa na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Intrarosa nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Intrarosa

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz przepisze najmniejszą dawkę konieczną do złagodzenia objawów choroby, którą należy zastosować możliwie najszybciej. W razie podejrzenia, że dawka jest zbyt silna lub niewystarczająco silna, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jaką ilość leku stosować

Stosować jedną globulkę na dobę przed snem.

Jak stosować lek

Globulkę należy umieścić w pochwie używając palca lub aplikatora dołączonego do opakowania.

Przed zastosowaniem leku należy uważnie przeczytać instrukcję stosowania globulek Intrarosa znajdującą się na końcu ulotki.

Jak długo stosować lek

Po rozpoczęciu stosowania leku Intrarosa należy zgłaszać się do lekarza przynajmniej co 6 miesięcy aby sprawdzić, czy dalsze leczenie jest konieczne.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Intrarosa

Zaleca się irygacje pochwy.

Pominięcie zastosowania leku Intrarosa

W razie pominięcia zastosowania globulki, należy umieścić ją w pochwie możliwie najszybciej. Jednak jeśli do terminu przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, należy opuścić pominiętą globulkę.

Nie należy stosować dwóch globulek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli konieczna jest operacja

Jeśli u pacjentki zaplanowano operację, należy powiedzieć chirurgowi o stosowaniu leku Intrarosa. Może być konieczne przerwanie stosowania leku około 4 do 6 tygodni przed operacją w celu zmniejszenia ryzyka powstania zakrzepów krwi (patrz punkt 2 „Obecność zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica)”). Należy zapytać lekarza, kiedy można ponownie zacząć stosować lek Intrarosa.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wymienione niżej schorzenia zgłaszane są częściej u kobiet stosujących leki podawane w ramach HTZ, krążące we krwi niż u kobiet, które nie stosują HTZ. Ryzyko to w mniejszym stopniu dotyczy estrogenów podawanych dopochwowo:

- rak piersi;

- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płuc (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- udar mózgu;
- prawdopodobne pogorszenie pamięci, jeśli stosowanie HTZ rozpoczęto w wieku powyżej 65 lat.

Więcej informacji na temat tych działań niepożądanych - patrz punkt 2.

Działaniem niepożądanym zgłaszanym najczęściej w badaniach klinicznych była wydzielina z pochwy. Jej obecność wiąże się prawdopodobnie z przewidywanym zwiększeniem ilości wydzieliny pochwowej w wyniku leczenia oraz topnieniem podłoża globulki z utwardzonego tłuszczu. Pojawienie się wydzieliny z pochwy nie wymaga zaprzestania stosowania leku Intrarosa.

Zgłaszano także występowanie poniższych działań niepożądanych:

- często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób): nieprawidłowy wynik cytologii (głównie ASCUS lub LGSIL), wahania masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie);
- niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób): łagodne polipy szyjki macicy lub macicy, łagodne guzki w piersi.

Wymienione niżej działania niepożądane zgłaszano podczas badań klinicznych w przypadku stosowania estrogenów w ramach HTZ, ale nie leku Intrarosa:

- choroby pęcherzyka żółciowego;
- różne zaburzenia skóry:
 - przebarwienia skóry, zwłaszcza na twarzy lub szyi nazywane „plamami ciążowymi” (ostuda);
 - bolesne czerwone guzki na skórze (rumień guzowaty);
 - wysypka z tarczowatym zaczerwienieniem lub owrzodzeniem (rumień wielopostaciowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Intrarosa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP), i blisterach po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Intrarosa

- Substancją czynną leku jest prasteron. Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu.
- Jedynym, innym składnikiem jest tłuszcz stały (adepts solidus).

Jak wygląda lek Intrarosa i co zawiera opakowanie

Lek Intrarosa to biała do prawie białej, podłużna globulka o długości około 28 mm i średnicy 9 mm na najszerszym końcu.

Aplikator wykonany jest z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i 1% substancji barwiącej (dwutlenek tytanu).

Lek dostępny jest w blistrach zawierających po 28 globulek z 6 aplikatorami w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruksela
Belgia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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/Τел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania leku Intrarosa

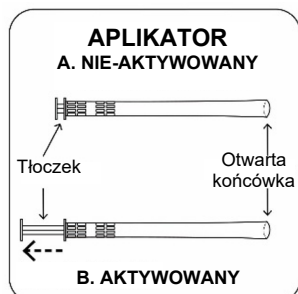
Jak należy stosować lek Intrarosa

- Należy umieszczać jedną globulkę z prasteronem w pochwie raz na dobę przed snem, przy użyciu aplikatora lub palca.

Przed aplikacją

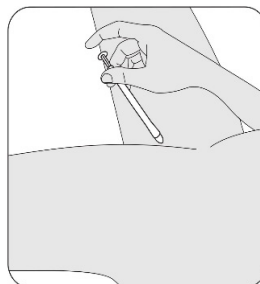
- Przed użyciem globulki i aplikatora należy opróżnić pęcherz moczowy i umyć ręce.
- Od blistra z 7 globulkami należy oderwać jedną, opakowaną globulkę.

A. Aplikacja przy użyciu aplikatora



KROK 1

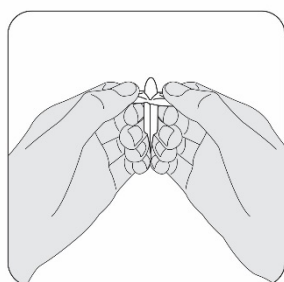
- 1A. Wyjąć 1 aplikator z opakowania.
- 1B. Wysunąć do oporu tłoczek, żeby aktywować aplikator. Aplikator musi być aktywowany przed użyciem. Umieścić aplikator na czystym podłożu.



KROK 5

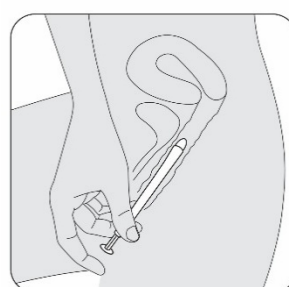
- Wybrać możliwie najwygodniejszą pozycję, w jakiej globulka zostanie umieszczona w pochwie.

5a. Pozycja leżąca

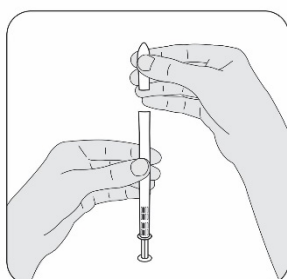


KROK 2

- Trzymając globulkę między palcami powoli rozerwać plastikowe opakowanie globulki pociągając z obydwu stron za skrzydełka folii.
- Ostrożnie wyjąć globulkę z plastikowego opakowania.
- Jeśli globulka upadnie na brudne podłoże, wymienić ją na nową.

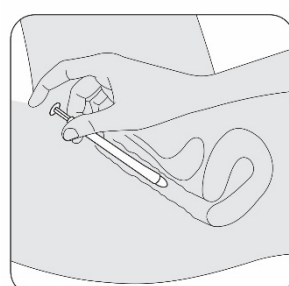


5b. Pozycja stojąca



KROK 3

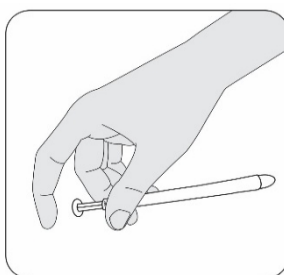
- Globulkę włożyć płaskim końcem do otworu aktywowanego aplikatora w sposób pokazany na rysunku. Teraz można umieścić globulkę w pochwie.



KROK 6

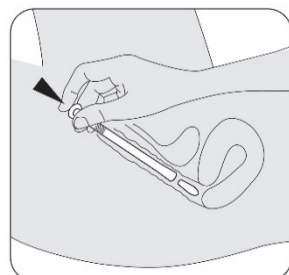
- Delikatnie wsunąć końcówkę aplikatora z globulką do pochwy najgłębiej, jak to możliwe bez powodowania dyskomfortu.

Nie używać siły.



KROK 4

- Przytrzymać aplikator między kciukiem a środkowym palcem.
- Palec wskazujący powinien pozostać wolny, aby można było wcisnąć nim tłoczek po umieszczeniu aplikatora w pochwie.



KROK 7

- Palcem wskazującym wcisnąć tłoczek aplikatora, żeby uwolnić globulkę.
 - Wyjąć aplikator. Umyć aplikator lub wyrzucić go, jeśli był używany przez tydzień (dołączono dwa dodatkowe aplikatory).
 - Aby umyć aplikator:
 - Należy zdemontować go na części;
 - Każdą z części aplikatora opłukać pod bieżącą wodą przez 30 sekund;
 - Wytrzeć papierowym ręcznikiem i ponownie zmontować
- Przechowywać go w czystym miejscu.

B. Aplikacja przy użyciu palca

Postępować według instrukcji opisanych w Kroku 2, a następnie umieścić globulkę w pochwie palcem najgłębiej, jak to możliwe bez powodowania dyskomfortu. **Nie używać siły.**

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w związku z narzuconym raportem końcowym z nieinterwencyjnym badaniem PASS dotyczącym wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Produkt leczniczy Intrarosa (prasteron) zostaje usunięty z listy dodatkowego monitorowania po spełnieniu warunku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Odnosi się to do nieinterwencyjnego badania PASS – badania wykorzystania leku (ang. Drug Utilisation Study, DUS), którego celem jest opisanie wyjściowej charakterystyki i wzorców wykorzystania leku przez kobiety po menopauzie w UE rozpoczynające leczenie produktem Intrarosa oraz ocena, czy lekarze przepisujący lek w UE przestrzegają przeciwwskazań podanych w ChPL UE.

W związku z tym z charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania usunięto informację, że niniejszy produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu, co umożliwi szybką identyfikację nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, poprzedzoną odwróconym czarnym trójkątem równobocznym.

Ponadto podmiot odpowiedzialny skorzystał z okazji i wprowadził zmianę na liście przedstawicieli lokalnych.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badań wyżej wymienionego produktu leczniczego (produktów leczniczych) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania tego produktu leczniczego (tych produktów leczniczych) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP jest zdania, że należy zmienić warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionego produktu leczniczego.