

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Intrarosa 6,5 mg vaginálne čapíky

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden vaginálny čapík obsahuje 6,5 mg prasterónu (prasterone).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny čapík

Biely až špinavobiely vaginálny čapík torpédovitého tvaru, približne 28 mm dlhý a s priemerom 9 mm na najširšom konci.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Intrarosa je indikovaná na liečbu atrofie vulvy a vagíny u postmenopauzálnych žien so stredne závažnými až závažnými príznakmi.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 6,5 mg prasterónu (jeden čapík) raz denne, pred spaním.

Pri liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má Intrarosa nasadiť len na príznaky, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa majú minimálne každých 6 mesiacov dôkladne posudzovať riziká a prínosy, a v liečbe Intrarosou sa má pokračovať len vtedy, ak prínos prevažuje nad rizikom.

Ak pacientka zabudne použiť liek, má tak urobiť hneď, ako si spomenie. Ak však do ďalšej dávky lieku zostáva menej ako 8 hodín, pacientka má vynechanú dávku preskočiť. Nemajú sa použiť dva čapíky ako náhrada zabudnutej dávky.

#### Osobitné populácie

##### *Staršie pacientky*

U starších pacientok nie je potrebná úprava dávky.

##### *Pacientky s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene*

Intrarosa pôsobí vo vagíne lokálne, preto nie je potrebná úprava dávkovania u postmenopauzálnych žien s poruchou funkcie obličiek alebo pečene alebo akoukoľvek inou systémovou anomáliou alebo chorobou.

##### *Pediatrická populácia*

Použitie Intrarosy u detí ženského pohlavia ktorejkoľvek vekovej skupiny nie je relevantné v indikácii atrofie vulvy a vagíny v dôsledku menopauzy .

## Spôsob podávania

### Vaginálne použitie

Intrarosa sa môže do vagíny zavádzať prstom alebo aplikátorom, ktorý sa nachádza v danom balení.

Čapíky sa majú do vagíny zaviesť do takej hĺbky, pokiaľ to ide ľahko, bez použitia sily.

Pri zavádzaní pomocou aplikátora sa má postupovať nasledovne:

1. Aplikátor sa má pred použitím aktivovať (vytiahnutím piestu).
2. Plochý koniec čapíku sa vloží do otvoreného konca aktivovaného aplikátora.
3. Aplikátor sa zasunie do vagíny, len pokiaľ to ide ľahko, bez použitia sily.
4. Piest aplikátora sa stlačí, aby sa čapík uvoľnil.
5. Potom sa aplikátor musí vybrať a rozobrať. Obidve časti aplikátora je potrebné oplachovať 30 sekúnd pod tečúcou vodou, potom ich treba poutierať papierovou utierkou a opäť poskladať. Do nasledujúceho použitia sa má aplikátor uchovávať na čistom mieste.
6. Každý aplikátor sa má po jednom týždni používania zlikvidovať (k dispozícii sú dva aplikátory navyše).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Nediagnostikované genitálne krvácanie.
- Karcinóm prsníka – diagnostikovaný, v anamnéze alebo suspektný.
- Známe alebo suspektné malígne nádory závislé od estrogénu (napr. karcinóm endometria).
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, pokiaľ sa pečeňové testy nevrátili k normálnym hodnotám.
- Venózna trombembólia (VTE)(hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia) v anamnéze alebo súčasnosti.
- Známe trombofilné poruchy (napríklad proteín C, proteín S alebo nedostatok antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Arteriálne trombembolické ochorenie (napríklad angína, infarkt myokardu) – aktívne alebo v nedávnej minulosti.
- Porfýria.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má Intrarosa nasadiť len na príznaky, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa majú minimálne každých 6 mesiacov dôkladne posudzovať riziká a prínosy, a v liečbe Intrarosou sa má pokračovať len vtedy, ak na základe rozhovoru s lekárom prínos prevažuje nad rizikom.

### **Lekárske vyšetrenie/sledovanie**

Pred začatím liečby Intrarosou sa musí odobrať kompletná osobná a rodinná anamnéza. Fyzikálne vyšetrenie (vrátane vyšetrenia panvy a prsníkov) sa má riadiť týmito ustanoveniami, kontraindikáciami a osobitnými upozorneniami a opatreniami pri používaní podľa rozhodnutia lekára. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly; frekvencia a typ kontroly sa má individuálne prispôbiť. Ženy treba upozorniť, aké zmeny v prsníkoch majú nahlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri nižšie „Karcinóm prsníka“). Vyšetrenia, vrátane Pap-sterov a merania krvného tlaku, sa majú vykonávať v súlade s bežne akceptovanými skríningovými postupmi, ktoré sú prispôbené klinickým potrebám jednotlivca.

### Stavy, ktoré si vyžadujú sledovanie

- Pacientku treba dôkladne sledovať, ak je ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov prítomný alebo sa vyskytol v minulosti a/alebo sa zhoršil počas tehotenstva alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby. Treba vziať do úvahy, že sa tieto stavy môžu počas liečby Intrarosu opakovať alebo zhoršiť, najmä:
  - leiomyóm (fibroidy maternice) alebo endometrióza,
  - rizikové faktory trombembolických porúch (pozri nižšie),
  - rizikové faktory nádorov závislých od estrogénu, napr. 1. stupeň dedičnosti karcinómu prsníka,
  - hypertenzia,
  - poruchy pečene (napríklad adenóm pečene),
  - diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho,
  - cholelitiáza,
  - migréna alebo (závažná) bolesť hlavy,
  - systémový lupus erythematosus,
  - hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie),
  - epilepsia,
  - astma,
  - otoskleróza,

### Dôvody na okamžité ukončenie liečby

Liečba sa má prerušiť v prípade vzniku kontraindikácie a v nasledujúcej situácii:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene,
- významné zvýšenie krvného tlaku,
- novovzniknutá migrenózna bolesť hlavy,
- gravidita.

### Hyperplázia a karcinóm endometria

- Estrogén je metabolit prasterónu. U žien s intaktnou maternicou sa riziko hyperplázie a karcinómu endometria zvyšuje, keď sa exogénne estrogény podávajú dlhší čas. V klinických štúdiách neboli u žien liečených počas 52 týždňov hlásené žiadne prípady hyperplázie endometria. Intrarosa sa neskúmala u žien s hyperpláziou endometria.
- V prípade estrogénových liekov na vaginálnu aplikáciu, u ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí, sa neodporúča pridávať gestagén.
- Bezpečnosť pre endometrium sa z hľadiska dlhodobého používania lokálneho, vaginálne podávaného prasterónu nesledovala dlhšie ako jeden rok. Preto, ak sa liečba opakuje, má sa prehodnotiť najmenej raz ročne.
- Ak sa kedykoľvek počas liečby objaví krvácanie alebo špinenie, treba zistiť príčinu – môže byť potrebná biopsia endometria s cieľom vylúčiť malignitu.
- Neobmedzená stimulácia estrogénmi môže viesť k premalígnej alebo malígnej transformácii reziduálnych ložiskách endometriózy. Preto sa u žien, ktoré sa podrobili hysterektómii z dôvodu endometriózy, odporúča opatrnosť pri používaní tohto lieku, najmä ak je známe, že majú reziduálnu endometriózu, pretože intravaginálny prasterón sa neskúmal u žien s endometriózou.

*Prasterón sa metabolizuje na estrogénové zlúčeniny. Nasledujúce riziká sa spájajú so systémovou hormonálnou substitučnou terapiou (hormone replacement therapy, HRT) a v menšom rozsahu sa vzťahujú na estrogénové produkty na vaginálnu aplikáciu, pri ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v normálnom postmenopauzálnom rozmedzí. Treba ich však vziať do úvahy v prípade dlhodobého alebo opakovaného používania tohto lieku.*

## Karcinóm prsníka

Celkové dôkazy poukazujú na zvýšené riziko karcinómu prsníka u žien používajúcich systémovú HRT s obsahom kombinácie estrogén-gestagén a pravdepodobne aj systémovú HRT, ktorá obsahuje len estrogény; riziko závisí od dĺžky používania HRT. Dodatočne zvýšené riziko sa prejaví v priebehu niekoľkých rokov používania, ale vráti sa k východiskovým hodnotám v priebehu niekoľkých (najviac piatich) rokov po ukončení liečby.

Intrarosa sa neskúmala u žien s aktívnym karcinómom prsníka ani u žien s karcinómom prsníka v anamnéze. U 1 196 žien, ktoré boli vystavené dávke 6,5 mg, bol v 52. týždni hlásený jeden prípad karcinómu prsníka, čo je menej ako incidencia pozorovaná u normálnej populácie rovnakého veku.

## Karcinóm ovárií

Karcinóm ovárií je oveľa zriedkavejší ako karcinóm prsníka.

Epidemiologické dôkazy z rozsiahlej metaanalýzy naznačujú, že u žien, ktoré užívajú systémovú HRT obsahujúcu iba estrogén, existuje mierne zvýšené riziko, ktoré sa prejaví do piatich rokov užívania a po vysadení liečby sa postupne znižuje.

Intrarosa sa neskúmala u žien s aktívnym karcinómom prsníka ani u žien s karcinómom vaječníkov v anamnéze. U 1 196 žien, ktoré boli vystavené dávke 6,5 mg, bol hlásený jeden prípad karcinómu ovárií, čo je viac ako je incidencia pozorovaná u normálnej populácie rovnakého veku. Pozoruhodné je, že tento prípad bol prítomný už pred začatím liečby a bol spojený s mutáciou BRCA1.

## Abnormálne výsledky Pap-steru

Intrarosa sa neskúmala u žien s abnormálnymi alebo horšími výsledkami Pap-steru (atypické skvamózne bunky neurčeného významu – atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS). U žien liečených dávkou 6,5 mg boli hlásené prípady abnormálnych výsledkov Pap-sterov, zodpovedajúcich ASCUS alebo skvamóznej intraepitelovej lézii nízkeho stupňa (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL).

## Venózna trombembólia

Intrarosa sa neskúmala u žien s trombembolickou chorobou v súčasnosti alebo v anamnéze.

- Systémová HRT sa spája s 1,3 – 3-násobným rizikom vzniku venózne trombembólie (VTE), t. j. hlbkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku HRT než neskôr (pozri časť 4.8).
- Pacientky so známymi trombofilnými stavmi majú zvýšené riziko VTE a HRT môže toto riziko zvýšiť. Preto je HRT u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
- Všeobecne známe rizikové faktory VTE sú používanie estrogénov, vyšší vek, veľké chirurgické zákroky, dlhšia imobilizácia, obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), tehotenstvo/popôrodné obdobie, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovina. Neexistuje konsenzus o možnej úlohe varixov v prípade VTE.  
Tak ako u všetkých pooperačných pacientov, aj v tomto prípade je potrebné zvážiť profylaktické opatrenia, aby sa zabránilo vzniku VTE po operácii. Ak má po elektívnej operácii nasledovať dlhšia imobilizácia, odporúča sa dočasne vysadiť HRT 4 až 6 týždňov pred operáciou. Liečba sa môže opäť nasadiť len vtedy, keď je pacientka úplne mobilizovaná.
- Ženám, ktoré nemajú v osobnej anamnéze VTE, ale majú príbuzného 1. stupňa s anamnézou trombózy v mladom veku, možno ponúknuť skrining, ale až po dôkladnom poradenstve týkajúcom sa jeho obmedzení (skrining umožňuje identifikáciu len určitého podielu trombofilných defektov). Ak sa identifikuje trombofilná porucha, ktorá sa u rodinných príslušníkov prejavuje trombózou, alebo ak je porucha závažná (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HRT je kontraindikovaná.
- U žien s chronickou antikoagulačnou liečbou je nevyhnutné dôkladne zvážiť prínos a riziko použitia HRT.

- Ak sa na začiatku liečby objaví VTE, Intrarosa sa má vysadiť. Pacientky treba poučiť, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak si všimnú možné symptómy trombembólie (napríklad bolestivý opuch nohy, náhla bolesť v hrudníku, dyspnoe).

Počas klinických štúdií bol hlásený jeden prípad pľúcnej embólie v skupine s dávkou 6,5 mg a jeden v skupine s placebom.

#### Koronárna choroba (coronary artery disease, CAD)/hypertenzia

Intrarosa sa neskúmala u žien s nekontrolovanou hypertenziou (krvný tlak nad 140/90 mmHg) a kardiovaskulárnou chorobou. V klinických štúdiách boli hlásené prípady hypertenzie s frekvenciou „menej časté“ a podobná frekvencia výskytu sa pozorovala v oboch skupinách (6,5 mg prasterónu a placebo). Počas klinických štúdií nebol hlásený žiadny prípad koronárnej choroby.

#### Ischemická mozgová príhoda

Systémová terapia obsahujúca len estrogény sa spája až s 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej príhody. Relatívne riziko sa nemení ani s vekom ani s časom od menopauzy. Ale keďže základné riziko mozgovej príhody veľmi závisí od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HRT, bude stúpať s vekom (pozri časť 4.8).

Intrarosa sa neskúmala u žien s trombembolickou chorobou v súčasnosti alebo v anamnéze. Počas klinických štúdií nebol hlásený žiadne prípady arteriálnej tromboembolickej choroby.

#### **Ďalšie stavy pozorované pri HRT**

- Estrogény môžu spôsobiť retenciu tekutín, preto je potrebné pozorne sledovať pacientky s poruchou funkcie srdca alebo obličiek.
- Ženy s hypertriacylglycerolémiou je potrebné počas estrogénovej liečby alebo HRT dôkladne sledovať, pretože boli počas estrogénovej liečby v tomto stave hlásené zriedkavé prípady výrazného zvýšenia plazmatických triacylglycerolov, čo viedlo ku pankreatitíde.
- Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (thyroxine binding globulin, TBG), čo vedie k zvýšenej hladine celkového voľného hormónu štítnej žľazy, čo sa zistilo stanovením jódu viazaného na bielkoviny (protein-bound iodine, PBI), hladiny T4 (chromatografiou alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladiny T3 (rádioimunoanalýzou). Znižuje sa vychytávanie T3 živicou (T3 resin uptake), čo je odrazom zvýšenia TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené iné väzobné proteíny, napríklad globulín viažuci kortikosteroidy (corticoid binding globulin, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (sex-hormone binding globulin, SHBG), čo vedie k zvýšeným hladinám cirkulujúcich kortikosteroidov resp. pohlavných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov zostávajú nezmenené. Môžu byť zvýšené aj hladiny iných plazmatických bielkovín (substrát angiotenzinogén/renín, alfa-I-antitrypsín, ceruloplazmín).
- HRT nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú určité dôkazy o zvýšenom riziku pravdepodobnej demencie u žien, ktoré po dosiahnutí veku 65 rokov začínajú používať kontinuálnu HRT – buď kombinovanú alebo obsahujúcu iba estrogén.

Počas klinických štúdií s Intrarosou sa nepozorovali žiadne z týchto príznakov.

Ženy s vaginálnou infekciou sa majú pred začatím používania Intrarosy liečiť vhodnou antimikrobiálnou liečbou.

Počas liečby sa môže vyskytnúť výtok spôsobený topením tuhého tukového základu lieku a očakávaným zvýšením vaginálnej sekrécie v dôsledku liečby; nie je to však dôvod na ukončenie Intrarosy (pozri časť 4.8).

Intrarosa sa nemá používať spolu s kondómom, vaginálnym pesarom alebo cervikálnym klobúčikom, pretože tento liek môže poškodzovať latex.

Intrarosa sa neskúmala u žien, ktoré sa liečia HRT (samotnými estrogénmi alebo v kombinácii s gestagénmi) alebo liečbou androgénmi.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie so systémovou HRT (samotnými estrogénmi, kombináciou estrogén-gestagén alebo liečbou androgénmi) alebo vaginálnymi estrogénmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Intrarosa nie je indikovaná u premenopauzálnych žien vo fertilnom veku vrátane tehotenstva.

Ak počas liečby Intrarosou dôjde ku gravidite, liečba sa musí okamžite vysadiť. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Intrarosy u gravidných žien.

Čo sa týka reprodukčnej toxicity – nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

##### Dojčenie

Intrarosa nie je indikovaná počas dojčenia.

##### Fertilita

Intrarosa nie je indikovaná u žien vo fertilnom veku.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Intrarosa nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom bol vaginálny výtok, ktorý je spôsobený roztopením tuhého tuku použitého vo funkcii vehikula a očakávaným zvýšením vaginálnej sekrécie v dôsledku liečby. Keď sa vaginálny výtok objaví, nie je nutné vysadiť liečbu Intrarosou (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách pri používaní vaginálnych čapíkov s obsahom 6,5 mg prasterónu sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované pri vaginálnych čapíkoch so 6,5 mg prasterónu v klinických štúdiách**

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Menej časté (<math>&gt; 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	výtok v mieste aplikácie	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	abnormálne výsledky Papsteru (väčšinou ASCUS alebo LGSIL)	polypy krčka/maternice, hrčky v prsníku (benígne)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	kolísanie hmotnosti	-

## Riziko karcinómu prsníka

- U žien, ktoré užívajú kombinovanú estrogénovo-gestagénovú HRT viac ako 5 rokov sa udáva až 2-násobné zvýšenie rizika diagnózy karcinómu prsníka.
- Akékoľvek zvýšené riziko u pacientok liečených samotnými estrogénmi je podstatne nižšie ako u riziko u pacientok liečených kombináciou estrogén-gestagén.
- Veľkosť rizika závisí od dĺžky užívania (pozri časť 4.4).
- Uvádzame výsledky najväčšej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie (štúdie WHI) a najväčšej epidemiologickej štúdie (MWS).

### **Million Women study – odhadované dodatočné riziko karcinómu prsníka po 5 rokoch užívania**

Vek (roky)	Dodatočné prípady na 1 000 pacientok, ktoré nikdy neužívali HRT počas 5 rokov* <sup>1</sup>	Risk ratio a 95 % CI <sup>#</sup>	Dodatočné prípady na 1 000 pacientok liečených HRT počas 5 rokov (95 % CI)
<b>HRT obsahujúca iba estrogény</b>			
50 – 65	9 – 12	1,2	1 – 2 (0 – 3)

# Celkové risk ratio. Risk ratio nie je konštantné, ale sa bude zvyšovať s dĺžkou užívania.

Poznámka: Vzhľadom na to, že východisková incidencia karcinómu prsníka sa v jednotlivých krajinách EÚ líši, proporcionálne sa zmení aj počet dodatočných prípadov karcinómu prsníka.

### **US WHI štúdie – dodatočné riziko rakoviny prsníka po 5 rokoch užívania**

Vek (roky)	Incidenca na 1 000 žien v skupine s placebo počas 5 rokov	Risk ratio a 95 % CI	Dodatočné prípady na 1 000 pacientok liečených HRT počas 5 rokov (95 % CI)
<b>Terapia obsahujúca iba CEE estrogény</b>			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* <sup>2</sup>

## Karcinóm ovárií

Užívanie HRT obsahujúcej iba estrogény alebo kombináciu estrogén-gestagén sa spája s mierne zvýšeným rizikom diagnózy karcinómu ovárií (pozri časť 4.4)

Metaanalýzou 52 epidemiologických štúdií sa zistilo zvýšené riziko karcinómu ovárií u žien, ktoré užívali HRT v porovnaní so ženami, ktoré HRT nikdy neužívali (RR 1,43; 95 % CI 1,31 – 1,56). U žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré počas 5 rokov užívajú HRT, pripadá na 2 000 žien jeden prípad navyše. U približne 2 žien z 2 000 vo veku 50 – 54 rokov, ktoré neužívajú HRT, bude v priebehu 5 rokov diagnostikovaný karcinóm ovárií.

## Riziko venóznej trombózy

HRT sa spája s 1,3 – 3-násobným zvýšením relatívneho rizika vzniku VTE, t. j. hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takejto udalosti je pravdepodobnejší v prvom roku užívania HRT (pozri časť 4.4). Uvádzame výsledky štúdií WHI:

\*1 Vzhľadom na základnú incidenciu v rozvinutých krajinách

\*2 WHI štúdia u žien bez materskej, u ktorých sa nepreukázalo zvýšenie rizika karcinómu prsníka



### Štúdie WHI – dodatočné riziko VTE počas 5 rokov užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Risk ratio a 95 % CI	Dodatočné prípady na 1 000 pacientok liečených HRT
<b>Len perorálne estrogény<sup>*3</sup></b>			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

### Riziko koronárnej choroby

- Riziko koronárnej choroby je mierne zvýšené u žien starších ako 60 rokov liečených kombinovanou estrogén-gestagénovu HRT (pozri časť 4.4).

### Riziko ischemickej mozgovej príhody

- Užívanie HRT obsahujúcej iba estrogény alebo kombináciu estrogén-gestagén je spojené až s 1,5-násobným zvýšením relatívneho rizika ischemickej mozgovej príhody. Riziko hemoragickej mozgovej príhody sa počas užívania HRT nezvyšuje.
- Toto relatívne riziko nezávisí od veku ani od dĺžky užívania, ale keďže základné riziko veľmi závisí od veku, celkové riziko mozgovej príhody u žien, ktoré užívajú HRT, bude stúpať s vekom, pozri časť 4.4.

### Kombinované WHI štúdie – dodatočné riziko ischemickej mozgovej príhody<sup>\*4</sup> počas 5 rokov užívania

Vek (roky)	Incidencia na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Risk ratio a 95 % CI	Dodatočné prípady na 1 000 pacientok liečených HRT počas 5 rokov
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

V súvislosti s liečbou estrogénmi/gestagénmi boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky:

- Ochorenie žlčníka.
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: *chloasma, erythema multiforme, erythema nodosum, vaskulárna purpura.*
- Pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča vaginálny výplach.

<sup>\*3</sup> Štúdia u žien bez maternice

<sup>\*4</sup> Nezistil sa žiadny rozdiel medzi ischemickou a hemoragickou mozgovou príhodou

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému,  
ATC kód: G03XX01.

#### Mechanizmus účinku

Intrarosa obsahuje liečivo prasterón, t. j. dehydroepiandrosterón (DHEA), ktorý je biochemicky a biologicky identický s endogénnym humánnym DHEA, prekursorovým steroidom, ktorý je sám o sebe inaktívny a transformuje sa na estrogény a androgény. Intrarosa sa teda odlišuje od estrogénových liekov, pretože poskytuje aj androgénne metabolity.

Vo vaginálnej sliznici sa zaznamenal sa estrogénom sprostredkovaný nárast počtu superficiálnych a intermediárnych buniek a zníženie počtu parabazálnych buniek. Okrem toho sa pH vagíny znížilo na normálny rozsah, čo uľahčilo rast normálnej bakteriálnej flóry.

#### Klinická účinnosť

##### Fyziologické odpovede (objektívne parametre)

Údaje o účinnosti sa získali z dvoch (USA a Kanada) randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných multicentrických pivotných klinických štúdií fázy III (ERC-231/Trial 1 a ERC-238/Trial 2), ktoré sa vykonali u postmenopauzálnych žien vo veku 40 až 80 rokov (priemerný vek = 58,6 rokov v Trial 1 a 59,5 roka v Trial 2) s atrofiou vulvy a vagíny (vulvar and vaginal atrophy, VVA). Na začiatku mali ženy vo vaginálnom stere  $\leq 5,0$  % superficiálnych buniek, vaginálne pH  $\geq 5,0$  a ako najviac obťažujúci symptóm (most bothersome symptom, MBS) VVA určili dyspareuniu (stredne závažnú až závažnú). Po 12 týždňoch dennej liečby vaginálnym čapkom s obsahom 6,5 mg prasterónu (n = 81 v Trial 1 a n = 325 v Trial 2) bola zmena oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebo (n = 77 v Trial 1 a n = 157 v Trial 2) v oboch štúdiách signifikantne lepšia u 3 ko-primárnych koncových ukazovateľov (co-primary endpoints) porovnaní s placebo, konkrétne v zvýšení percenta superficiálnych buniek (p < 0,0001), znížení percenta parabazálnych buniek (p < 0,0001) a znížení vaginálneho pH (p < 0,0001).

##### Symptómy (subjektívne parametre)

Najviac MBS, dyspareunia (ko-primárny koncový ukazovateľ), sa hodnotil na začiatku liečby a po 12 týždňoch; závažnosť sa hodnotila podľa nasledujúceho skóre: žiadna = 0, mierna = 1, stredne závažná = 2, závažná = 3. V tabuľke 2 sa uvádza priemerná zmena v skóre závažnosti MBS dyspareunie po 12 týždňoch spolu so štatistickým testovaním z hľadiska rozdielu oproti placebo v štúdiu Trial 1 (ERC-231) a Trial 2 (ERC-238).

**Tabuľka 2: Analýza primárnej účinnosti – zmena najviac obťažujúceho príznaku, dyspareunie, z východiskovej hodnoty na hodnotu po 12. týždňoch liečby (ITT-populácia; LOCF)**

Štúdia	Dyspareunia		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	hodnota p
Štúdia 1	-1,27	-0,87	0,0132
Štúdia 2	-1,42	-1,06	0,0002

V tabuľke 3 je uvedené percento pacientok, ktoré z hľadiska MBS, dyspareunie, oznámili v 12. týždni zmenu oproti východiskovej hodnote. „Zlepšenie“ sa definovalo ako zníženie skóre závažnosti o 1 alebo viac stupňov. „Úľava“ sa definovala ako žiadne alebo len mierne symptómy v 12. týždni. „Podstatné zlepšenie“ sa týkalo len pacientok, ktoré mali na začiatku liečby stredne závažný alebo

závažný MBS, ktorý sa zmenil zo závažného na mierny alebo zo závažného na stredne závažný alebo žiadny.

**Tabuľka 3: Percento pacientok, u ktorých sa z hľadiska MBS, dyspareunie, po 12 týždňoch liečby Intrarosou zaznamenalo zlepšenie, úľava alebo podstatné zlepšenie oproti placebo (ITT, LOCF)**

	Zlepšenie		Úľava		Podstatné zlepšenie	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
<b>Štúdia 1</b> (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 %
<b>Štúdia 2</b> (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 %

#### Klinická bezpečnosť

Okrem hlavných dvoch 12-týždňových klinických štúdií fázy III sa bezpečnostné údaje pre Intrarosou získali aj z jednej nekomparatívnej otvorenej bezpečnostnej štúdie trvajúcej jeden rok.

U žien liečených 6,5 mg prasterónu počas 52 týždňov boli hlásené prípady karcinómu prsníka a ovárií (pozri časť 4.4).

U žien liečených Intrarosou počas 52 týždňov boli hlásené prípady abnormálnych výsledkov Pap-steru, buď s ASCUS alebo so LSIL (pozri časť 4.4).

#### Bezpečnosť pre endometrium

Z 389 hodnotiteľných biopsií endometria realizovaných na konci štúdie, t. j. po 52 týždňoch liečby Intrarosou, sa nezaznamenali žiadne histologické abnormality.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Intrarosou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Prasterón podávaný vaginálne je neaktívny prekurzor, ktorý vstupuje do vaginálnych buniek a intracelulárne sa transformuje na malé množstvo estrogénov a androgénov, ktoré je špecifické pre danú bunku, čo závisí od miery expresie enzýmov v každom type bunky. Priaznivé účinky na prejavy a symptómy atrofie vulvy a vagíny sa prejavujú aktiváciou vaginálnych estrogénových a androgénových receptorov.

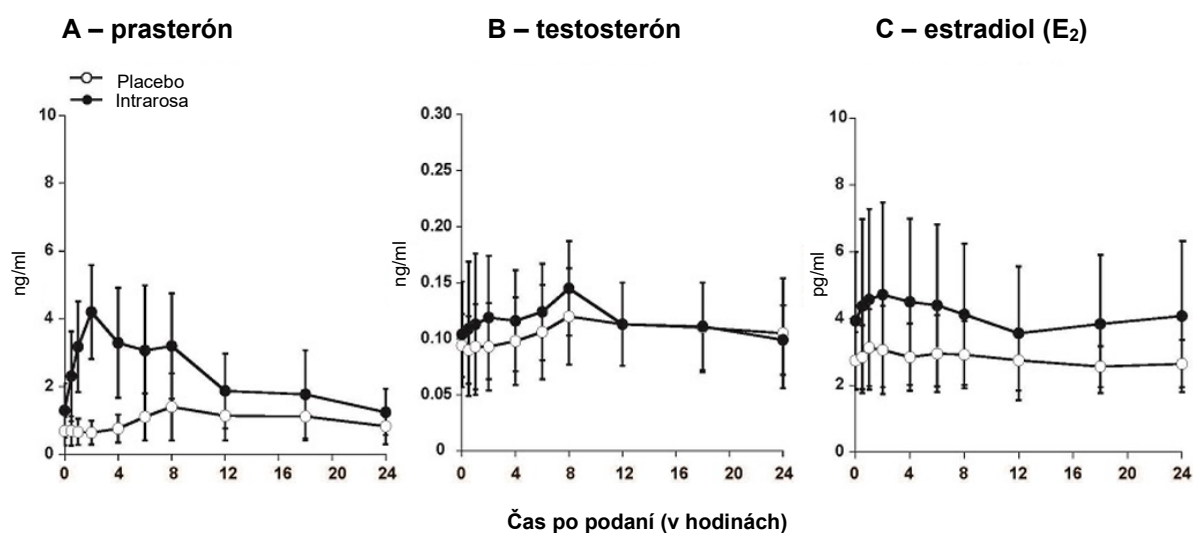
V štúdiu, ktorej sa zúčastnili postmenopauzálne ženy, ktoré používali vaginálny čapík Intrarosa raz denne počas 7 dní, bola na 7. deň liečby stredná hodnota  $C_{max}$  prasterónu 4.4 ng/ml a plocha pod krivkou od 0 do 24 hodín ( $AUC_{0-24}$ ) 56,2 ng.h/ml – tieto hodnoty boli významne vyššie ako v skupine s placebom (tabuľka 4, obrázok 1).  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  metabolitov – testosterónu a estradiolu – boli tiež u žien liečených vaginálnym čapíkom Intrarosa mierne vyššie v porovnaní so ženami, ktoré dostávali placebo, ale všetky zostali v rozmedzí normálnych hodnôt pre postmenopauzálne ženy (< 10 pg estradiolu/ml; < 0,26 ng testosterónu/ml), čo sa stanovilo

validovanými testami založenými na hmotnostnej spektrometrii – pre skúmané vzorky aj pre referenčné hodnoty.

**Tabuľka 4:  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  prasterónu, testosterónu a estradiolu na 7. deň po dennom podávaní placebo alebo Intrarosy (priemer  $\pm$ SD)**

		Placebo (n = 9)	Intrarosa (n = 10)
<b>Prasterón</b>	$C_{max}$ (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)
<b>Testosterón</b>	$C_{max}$ (ng/ml)	0,12 ( $\pm$ 0,04) <sup>1</sup>	0,15 ( $\pm$ 0,05)
	$AUC_{0-24}$ (ng·h/ml)	2,58 ( $\pm$ 0,94) <sup>1</sup>	2,79 ( $\pm$ 0,94)
<b>Estradiol</b>	$C_{max}$ (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)

<sup>1</sup> n = 8.



**Obrázok 1: Sérové koncentrácie prasterónu (A), testosterónu (B) a estradiolu (C) stanovené počas 24 hodín na 7. deň po dennom podávaní placebo alebo Intrarosy (priemer  $\pm$ SD)**

### Distribúcia

Distribúcia intravaginálneho (exogénneho) prasterónu je hlavne lokálna, ale pozoruje sa určitý nárast systémovej expozície, najmä v prípade metabolitov, avšak v rozmedzí normálnych hodnôt.

### Biotransformácia

Exogénny prasterón sa metabolizuje rovnakým spôsobom ako endogénny prasterón. Systémový metabolizmus sa v súvislosti s týmto liekom neskúmal.

### Eliminácia

Systémová eliminácia sa v súvislosti s týmto liekom neskúmala.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Prasterón nevykazoval mutagénne ani klastogénne účinky v štandardnej sérii štúdií *in vitro* a *in vivo*.

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity, reprodukčnej a vývinovej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Tuhý tuk (adeps solidus)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

Nezmrazujte

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister pozostávajúci z vonkajšej PVC-vrstvy a vnútornej LDPE-vrstvy.

Aplikátor vyrobený z LDPE a 1 % farbiva (oxid titaničitý).

28 vaginálnych čapíkov v škatuli so 6 aplikátormi.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruseli  
Belgicko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1255/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 08. január 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. septembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)  
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA  
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO  
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intarosa 6,5 mg vaginálne čapíky  
prasterón

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden vaginálny čapík obsahuje 6,5 mg prasterónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tuhý tuk (adeps solidus)

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vaginálny čapík

28 vaginálnych čapíkov a 6 aplikátorov

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vaginálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nezmrazujte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruseli  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1255/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Intrarosa

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intarosa 6,5 mg vaginálne čapíky  
prasterone

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Endoceutics

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intarosa 6,5 mg vaginálne čapíky  
prasterón

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden vaginálny čapík obsahuje 6,5 mg prasterónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tuhý tuk (adeps solidus)

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Vaginálny čapík

28 vaginálnych čapíkov

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vaginálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nezmrazujte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruseli  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/17/1255/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Intarosa 6,5 mg vaginálne čapíky prasterón (prasterone)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Intrarosa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Intrarosu
3. Ako používať Intrarosu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Intrarosu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Intrarosa a na čo sa používa

Intrarosa obsahuje liečivo prasterón.

##### Na čo sa Intrarosa používa

Intrarosa sa používa na liečbu u žien po menopauze s stredne závažnými až závažnými príznakmi atrofie vulvy a vagíny, t. j. oslabenie resp. zmenšenie objemu (atrofia) vonkajšej časti ženských pohlavných orgánov (vulva) a pošvy (vagína). Používa sa na zmiernenie príznakov menopauzy vo vagíne, ako je suchosť alebo podráždenie. Je to spôsobené poklesom hladín estrogénu vo vašom tele, čo nastáva prirodzene po menopauze.

##### Ako Intrarosa funguje

Prasterón upravuje príznaky a prejavy atrofie vulvy a vagíny nahradením (substitúciou) estrogénov, ktoré sa u žien pred menopauzou normálne tvoria vo vaječníkoch. Zavádza sa do vagíny, takže hormón sa uvoľňuje tam, kde je potrebný. Môže to zmierniť nepríjemné pocity vo vagíne.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Intrarosu

Používanie hormonálnej substitučnej liečby (hormone replacement therapy, HRT) prináša riziká, ktoré je potrebné zvážiť vtedy, keď sa rozhoduje, či sa má začať používať alebo či sa má pokračovať v používaní.

Skúsenosti s liečbou žien s predčasnou menopauzou (v dôsledku zlyhania vaječníkov alebo chirurgického zákroku) sú obmedzené. Ak máte predčasnú menopauzu, riziká používania HRT môžu byť odlišné. Porozprávajte sa so svojím lekárom.

Skôr ako začnete (alebo znovu začnete) používať HRT, lekár sa bude pýtať na váš zdravotný stav (osobná anamnéza) a zdravotný stav vo vašej rodine (rodinná anamnéza). Môže sa rozhodnúť, že vás fyzikálne vyšetří – môže to byť aj vyšetrenie prsníkov a/alebo vnútorné vyšetrenie, ak je to potrebné.

Keď začnete používať Intrarosu, budete k lekárovi chodiť na pravidelné prehliadky (najmenej každých 6 mesiacov). Počas týchto prehliadok sa s lekárom porozprávajte o prínosoch a rizikách pokračovania v liečbe Intrarosou.

Chodievajte na pravidelné vyšetrenie prsníkov, ako vám odporučil váš lekár.

### **Nepoužívajte Intrarosu**

ak sa vás týka niektorý z nasledujúcich prípadov. Ak si nie ste istá niektorým z nižšie uvedených bodov, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať Intrarosu:

- ak máte alebo ste už mali **rakovinu prsníka**, alebo ak je na ňu podozrenie;
- ak máte **rakovinu, ktorá je citlivá na estrogény**, ako je rakovina výstelky maternice (endometria) alebo ak je na ňu podozrenie;
- ak máte akékoľvek **nevysvetliteľné krvácanie z pošvy**;
- ak máte neliečenú **nadmernu zhrubnutú výstelku maternice** (hyperplázia endometria);
- ak máte alebo ste už mali krvnú zrazeninu v žile (trombóza), napríklad v nohe (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia);
- ak máte poruchu zrážanlivosti krvi (nedostatok proteínu C, proteínu S alebo nedostatok antitrombínu);
- ak máte alebo ste nedávno mali ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v tepnách, ako je srdcový infarkt, cieвна mozgová príhoda alebo angina pectoris;
- ak máte alebo ste už mali **ochorenie pečene** a pečeňové testy sa vám nevrátili do normálu;
- ak máte zriedkavé ochorenie krvi nazývané „porfýria“, ktorý sa prenáša v rodine (je dedičné);
- ak ste **alergická na prasterón** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“).

Ak sa niektorý z vyššie uvedených stavov u vás objaví prvýkrát počas používania Intrarosy, ihneď ju prestaňte používať a poraďte sa so svojím lekárom.

### **Upozornenia a opatrenia**

#### **Kedy je potrebná osobitná opatrnosť počas liečby Intrarosou**

Skôr ako začnete liečbu, informujte svojho lekára, či ste už nemali niektorý z nasledujúcich problémov, pretože sa môžu počas liečby Intrarosou vrátiť alebo sa zhoršiť. Ak ste už niektorý z nasledujúcich problémov mali, budete musieť chodiť k lekárovi na prehliadky častejšie:

- fibroidy (myómy) v maternici,
- výskyt a rast výstelky maternice mimo maternice (endometrióza) alebo nadmerný rast výstelky maternice (hyperplázia endometria) v minulosti,
- zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (pozri časť „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“),
- zvýšené riziko vzniku rakoviny citlivej na estrogény (napr. ak vaša matka, sestra alebo stará mama mala rakovinu prsníka),
- vysoký krvný tlak,
- porucha funkcie pečene, napr. nezhubný nádor pečene,
- cukrovka,
- žlčové kamene,
- migréna alebo (silná) bolesť hlavy,
- ochorenie imunitného systému, ktoré postihuje mnohé orgány tela (systémový lupus erythematosus, SLE),
- epilepsia,
- astma,
- ochorenie postihujúce bubienok a sluch (otoskleróza),
- veľmi vysoká hladina tukov (triacylglycerolov) v krvi,
- zadržiavanie tekutín v dôsledku problémov so srdcom alebo obličkami.

### **Prestaňte používať Intrarosu a ihneď choďte k lekárovi**

ak si počas používania HRT všimnete čokoľvek z nasledujúcich stavov:

- akékoľvek ochorenie uvedené v časti „Nepoužívajte Intrarosu“,
- zožltnutie pokožky alebo očných bielok (žltacka); môžu to byť prejavy ochorenia pečene,
- ak ste tehotná,
- veľký nárast krvného tlaku (príznakmi môžu byť bolesť hlavy, únava, závrat),
- bolesť hlavy podobná migréne, ktorý sa vyskytla po prvýkrát,
- prejavy krvnej zrazeniny, napr.:
  - bolestivý opuch a začervenanie na nohách,
  - náhla bolesť na hrudi,
  - ťažkosti pri dýchaní.

Ďalšie informácie pozri v časti „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“.

**Poznámka:** Intrarosa nie je antikoncepcia. Ak ešte neuplynulo 12 mesiacov od vašej poslednej menštruácie, alebo máte menej ako 50 rokov, možno budete musieť používať aj antikoncepciu, aby nedošlo k otehotneniu. Poradte sa so svojim lekárom.

### **HRT a rakovina**

Intrarosa sa neskúmala u žien, ktoré majú alebo mali rakovinu.

#### **Nadmerné zhrubnutie výstelky maternice (hyperplázia endometria) a rakovina výstelky maternice (rakovina endometria)**

Dlhodobé užívanie HRT vo forme tabliet, ktoré obsahujú iba estrogény, môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny výstelky maternice (endometria). Intrarosa nestimuluje endometrium – dokazuje to atrofia výstelky maternice u všetkých žien liečených Intrarosou v rámci klinických štúdií počas jedného roka.

Nie je isté, či toto riziko neexistuje v prípade dlhodobej liečby Intrarosou (dlhšie ako jeden rok). Zistilo sa však, že sa Intrarosa veľmi málo vstrebáva do krvi, a preto nie je potrebné pridávať gestagén.

Ak sa u vás vyskytne krvácanie alebo špinenie, zvyčajne sa nemusíte obávať; dohodnite si však stretnutie s lekárom. Môže to byť prejavom zhrubnutia endometria.

Nasledujúce riziká sa týkajú liekov používaných v rámci HRT, ktoré cirkulujú v krvi. Intrarosa je však určená na miestnu liečbu vo vagíne a vstrebáva sa do krvi veľmi málo. Je menej pravdepodobné, že sa stavy uvedené nižšie počas liečby Intrarosou zhoršia alebo sa vrátia; ale ak máte obavy, poradte sa so svojim lekárom.

### **Rakovina prsníka**

Dôkazy naznačujú, že užívanie kombinovanej estrogénovo-gestagénovej HRT a pravdepodobne aj HRT, ktorá obsahuje iba estrogény, zvyšuje riziko rakoviny prsníka. Navyše toto riziko závisí aj od toho, ako dlho užívate HRT – prejaví sa to v priebehu niekoľkých rokov. Po ukončení liečby sa však v priebehu niekoľkých rokov (maximálne 5) vráti do normálu.

#### **Pravidelne si robte samovyšetrenie prsníkov. Kontaktujte svojho lekára, ak zistíte nejaké zmeny, napríklad:**

- vtiahnutie pokožky,
- zmeny bradavky,
- akékoľvek hrčky, možno vidieť alebo nahmatať.

Okrem toho sa odporúča, aby ste sa zapojili do skriningových programov využívajúcich mamografiu, ak vám to lekár ponúkne.

### **Rakovina vaječníkov**

Rakovina vaječníkov je zriedkavá – oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka. Používanie HRT obsahujúcej iba estrogén sa spája s mierne zvýšeným rizikom rakoviny vaječníkov.

Riziko rakoviny vaječníkov sa mení s vekom. Napríklad u žien vo veku 50 – 54 rokov, ktoré nepoužívajú HRT, sa približne u 2 žien z 2 000 diagnostikuje rakovina vaječníkov v priebehu 5 rokov. U žien, ktoré HRT používali počas 5 rokov, sa vyskytnú približne 3 prípady na 2 000 žien (t. j. približne o jeden prípad viac).

U žien, ktoré sa liečili prasterónom v dávke 6,5 mg počas 52 týždňov, boli prípady rakoviny vaječníkov a prsníka hlásené zriedkavo.

### **Účinok HRT na srdce a krvný obeh**

Intrarosa sa neskúmala u žien, ktoré už mali tromboembolické ochorenia (vznik krvnej zrazeniny, ktorá môže upchať cievu), nekontrolovanej hypertenzie alebo ochorenia srdca.

### **Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)**

Riziko vzniku krvných zrazenín v žilách je približne 1,3 až 3-krát vyššie u žien, ktoré používajú HRT oproti ženám, ktoré ju nepoužívajú, a to najmä počas prvého roka používania.

Krvné zrazeniny môžu byť závažné, a ak sa zrazenina dostane do pľúc, môže spôsobiť bolesť na hrudi, dušnosť, stratu vedomia alebo dokonca smrť.

Pravdepodobnosť vzniku zrazeniny v žilách sa zvyšuje so stúpajúcim vekom a aj vtedy, ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z bodov uvedených nižšie. Ak sa vás týka niektorý z týchto problémov, povedzte to svojmu lekárovi:

- dlhší čas nie ste schopný chodiť v dôsledku vážnej operácie, zranenia alebo choroby (pozri tiež časť 3 „Ak potrebujete operáciu“),
- máte výraznú nadváhu (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>),
- máte akýkoľvek problém súvisiaci so zrážaním krvi, ktorý vyžaduje dlhodobú liečbu liekom používaným na prevenciu krvných zrazenín,
- ak už niekto z vašich blízkych príbuzných mal krvnú zrazeninu v nohe, pľúcach alebo inom orgáne,
- ak máte systémový lupus erythematosus (SLE),
- ak máte rakovinu.

Prejavy krvnej zrazeniny pozri v časti „Prestaňte používať Intrarosu a ihneď choďte k lekárovi“. V klinických štúdiách sa v súvislosti s podávaním prasterónu do vagíny nepozoroval žiadny prípad hlbokovej žilovej trombózy; vyskytol sa však jeden prípad pľúcnej embólie – jej výskyt bol však v skupine používajúcej Intrarosu nižší než v skupine s placebom.

### *Porovnanie*

Ak sa pozrieme na ženy päťdesiatničky, ktoré neužívajú HRT, tak sa počas 5 rokov očakáva výskyt krvnej zrazeniny v žile v priemere u 4 až 7 žien z 1 000.

### **Ochorenie srdca (infarkt)/vysoký krvný tlak**

U žien, ktorých liečba obsahuje len samotné estrogény, nie je prítomné zvýšené riziko vzniku ochorenia srdca.

### **Cievna mozgová príhoda**

Riziko cievnej mozgovej príhody je približne 1,5-násobne vyššie u žien, ktoré používajú HRT oproti ženám, ktoré ju nepoužívajú. Počet ďalších prípadov cievnej mozgovej príhody v dôsledku používania HRT sa so stúpajúcim vekom zvyšuje.

V klinických štúdiách sa v súvislosti s Intrarosou nepozoroval žiadny prípad cievnej mozgovej príhody.

### *Porovnanie*

Ak sa pozrieme na ženy päťdesiatničky, ktoré neužívajú HRT, tak sa počas 5 rokov očakáva výskyt cievnej mozgovej príhody v priemere u 8 žien z 1 000. U päťdesiatničiek, ktoré používajú HRT, sa počas 5 rokov vyskytne 11 prípadov z 1 000 (t. j. o 3 prípady viac).

### **Ďalšie ochorenia**

- HRT nezabráni strate pamäti. Existuje určitý dôkaz o vyššom riziku straty pamäti u žien, ktoré začnú používať HRT po dosiahnutí veku 65 rokov. Poradte sa so svojim lekárom.
- Môže sa u vás vyskytnúť vaginálny výtok spôsobený rozpúšťaním tuhého tukového základu lieku, ktorý sa ešte pridáva ku zvýšenej tvorbe výlučkov vagíny v dôsledku liečby. Ak sa objaví vaginálny výtok, nie je nutné prerušiť liečbu Intrarosou.
- Intrarosa môže oslabiť pevnosť kondómov, vaginálnych pesarov alebo cervikálnych klobúčikov vyrobených z latexu.
- Ak máte vaginálnu infekciu, pred začatím liečby Intrarosou sa budete musieť liečiť antibiotikami.

### **Deti a dospelí**

Intrarosa sa používa len u dospelých žien.

### **Iné lieky a Intrarosa**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti u žien, ktoré sú v súčasnosti liečené hormonálnou liečbou, ako napr.: androgény, HRT (estrogén samotný alebo kombinovaný s gestagénmi).

Neodporúča sa používať Intrarosu v kombinácii s HRT (obsahujúcou iba estrogény, kombináciu estrogénov a gestagénov alebo androgény) alebo vaginálne podávanými estrogénmi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

#### Tehotenstvo a dojčenie

Intrarosa sa používa len u žien po menopauze. Ak otehotníte, prestaňte Intrarosu používať a kontaktujte svojho lekára.

#### Plodnosť

Intrarosa nie je určená pre ženy v plodnom veku. Dosaď nie je známe, či tento liek ovplyvňuje plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Intrarosa neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **3. Ako používať Intrarosu**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár sa bude snažiť na liečbu vášho príznaku predpísať čo najnižšiu dávku, a to na čo najkratšiu dobu. Ak si myslíte, že je táto dávka príliš silná alebo nie je dostatočne silná, povedzte to svojmu lekárovi.

### Aké množstvo lieku sa používa

Použite jeden čapík raz denne, pred spaním.

### Ako sa liek používa

Vložte čapík do vagíny prstom alebo aplikátorom, ktorý je priložený v balení.

Pred použitím tohto lieku si pozorne prečítajte pokyny na použitie uvedené na konci tejto písomnej informácie.

### Ako dlho sa liek používa

Po začatí používania tohto lieku chodievajte na prehliadky k lekárovi najmenej každých 6 mesiacov, aby ste si overili, či potrebujete ďalej používať Intrarosu.

### **Ak použijete viac Intrarosy, ako máte**

Odporúča sa vaginálny výplach.

### **Ak zabudnete použiť Intrarosu**

Ak zabudnete použiť čapík, zaved'te si ho hneď, ako si spomeniete. Ak však do ďalšej dávky zostáva menej ako 8 hodín, preskočte vynechanú dávku.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak potrebujete operáciu**

Ak budete mať operáciu, povedzte lekárovi, ktorý vás bude operovať, že používate Intrarosu. Možno budete musieť prestať používať Intrarosu asi 4 až 6 týždňov pred operáciou, aby sa znížili riziko vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 2 „Krvné zrazeniny v žilách (trombóza)“). Porad'te sa so svojím lekárom, kedy môžete znova začať používať Intrarosu.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce ochorenia sú hlásené častejšie u žien, užívajúcich HRT-lieky, ktoré cirkulujú v krvi oproti ženám, ktoré nepoužívajú HRT. Tieto riziká sa na liečbu estrogénmi podávanú podávanú vaginálne vzťahujú v menšej miere:

- rakovina prsníka,
- rakovina vaječníkov,
- krvné zrazeniny v žilách nôh alebo pľúc (venózna trombembólia),
- cievna mozgová príhoda,
- pravdepodobnosť straty pamäti, ak sa HRT začne používať vo veku nad 65 rokov.

Ďalšie informácie o týchto vedľajších účinkoch pozri v časti 2.

Najčastejšie hláseným vedľajším účinkom v klinických štúdiách bol vaginálny výtok, ktorý je pravdepodobne spôsobený rozpúšťaním tuhého tukového základu lieku, ktorý sa ešte pridáva ku zvýšenej tvorbe výlučkov vagíny v dôsledku liečby. Vaginálny výtok si nevyžaduje ukončiť používanie Intrarosy.

Boli hlásené aj tieto vedľajšie účinky:

- časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):  
neobvyklý výsledok Pap-steru (väčšinou ASCUS alebo LGSIL), kolísanie hmotnosti (buď zvýšenie alebo zníženie),
- zriedkavé (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):  
nezhubné polypy na krčku maternice alebo na maternici, nezhubné hrčky v prsníkoch.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli počas klinických štúdií hlásené v súvislosti s HRT obsahujúcou estrogény, ale nie pri používaní Intrarosy:

- ochorenie žľáz,
- rôzne kožné ochorenia:
  - zmena farby kože, najmä na tvári alebo krku známa ako „tehotenské škvrny“ (chloazma),
  - bolestivé červenasté kožné uzlíky (erythema nodosum),
  - vyrážka so začervenaním alebo vredmi v tvare terča (erythema multiforme).

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Intrarosa

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nezmrazujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Intrarosa obsahuje

- Liečivo je prasterón. Jeden čapík obsahuje 6,5 mg prasterónu.
- Jedinou ďalšou zložkou je tuhý tuk (adeps solidus).

### Ako vyzerá Intrarosa a obsah balenia

Intrarosa je biely až špinavobiely čapík torpédovitého tvaru, približne 28 mm dlhý a s priemerom 9 mm na najširšom konci.

Aplikátor vyrobený z LDPE a 1 % farbiva (oxid titaničitý).

K dispozícii v blistroch po 28 čapíkoch so 6 aplikátormi.

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruseli  
Belgicko

## **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland**

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

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Italia**

Theramex Italy S.r.l.  
Tel: + 39 02 81480024  
[INTRAROSA.Enquiries@theramex.com](mailto:INTRAROSA.Enquiries@theramex.com)

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta**

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



**Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige**

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruostì

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](mailto:INTRAROSA.Enquiries@theramex.com)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej lokalite Európskej agentúry pre lieky:

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

## Pokyny na použitie Intrarosy

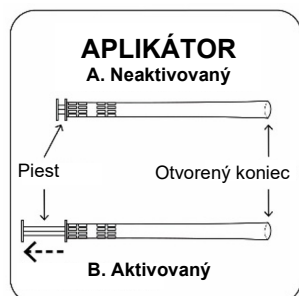
### Ako mám používať Intrarosu

- Jeden čapík s obsahom prasterónom si zavedte do vagíny raz denne pred spaním – buď pomocou aplikátora alebo prsta.

### Predtým než začnete

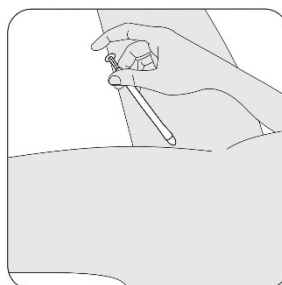
- Pred tým, ako začnete manipulovať s čapíkom a aplikátorom sa vymočte a umyte si ruky.
- Z blistra so 7 čapíkmi odtrhnite jeden zabalený čapík.

### A. Zavádzanie pomocou aplikátora



#### KROK 1

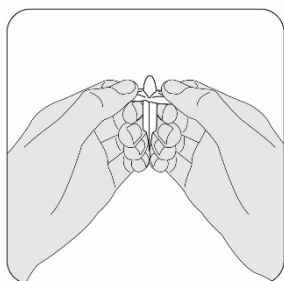
- 1A. Z balenia vyberte 1 aplikátor.
- 1B. Vytiahnite piest až kým sa nezastaví – tým sa aplikátor aktivuje. Aplikátor sa musí pred použitím aktivovať. Položte aplikátor na čistý povrch.



#### KROK 5

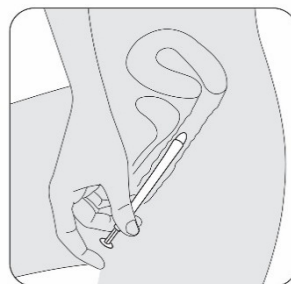
- Vyberte si polohu na zavedenie čapíka, ktorá je pre vás najpohodlnejšia.

5a. Poloha v ľahu

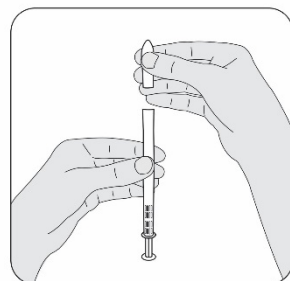


#### KROK 2

- Pomaly odliepajte plastové prúžky obalujúce čapík a zároveň držte čapík medzi prstami.
- Opatrne vyberte čapík z plastového obalu.
- Ak vám čapík spadne na znečistený povrch, použite nový čapík.

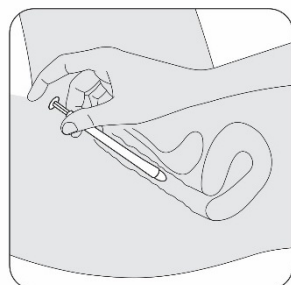


5b. Poloha v stoj



#### KROK 3

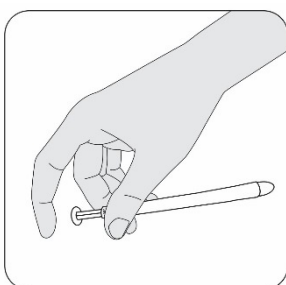
- Plochý koniec čapíka vložte do otvoreného konca aktivovaného aplikátora. Teraz môžete čapík zaviesť do vagíny.



#### KROK 6

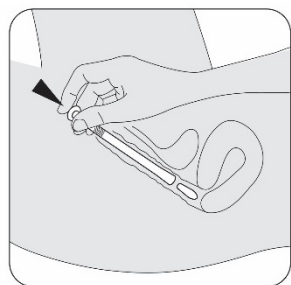
- Aplikátor s čapíkom jemne zasúvajte do vagíny čo najhlbšie, len pokiaľ to ide ľahko.

**Nepoužívajte silu.**



#### KROK 4

- Uchopte aplikátor medzi palec a prostredník.
- Ukazovák nechajte voľný, aby ste ním mohli zatlačiť piest aplikátora po zavedení do vagíny.



#### KROK 7

- Ukazovák stlačte piest aplikátora, čím sa čapík z aplikátora uvoľní.
- Vyberte aplikátor. Umyte ho alebo ho po týždňovom používaní zahodte (k dispozícii sú dva aplikátory navyše).
- Umytie aplikátora:
  - Rozoberte ho;
  - Dve časti oplachujte 30 sekúnd pod tečúcou vodou;
  - Utrite ich papierovou utierkou a znova ich zložte.Aplikátor uchovávajte na čistom mieste.

---

**B. Zavádzanie pomocou prsta**

Postupujte podľa pokynov v kroku 2 a potom si zaveďte čapík do vagíny prstom čo najhlbšie, len pokiaľ to ide ľahko.  
**Nepoužívajte silu.**

---

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK  
ROZHODNUTIA <ROZHODNUTÍ> O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pre záverečnú správu o neintervenčnej uloženej PASS pre liek(y) uvedené vyššie, vedecké závery CHMP sú nasledovné:

Intrarosa (prasterón) sa odstráni z dodatočného monitorovacieho zoznamu, pretože bola splnená podmienka povolenia na uvedenie na trh. Týka sa to neintervenčnej štúdie PASS – Drug Utilization Study (DUS), aby sa opísali základné charakteristiky, vzorce užívania u žien po menopauze v EÚ, ktoré začali liečbu Intrarosou, a aby sa posúdilo, či predpisujúci lekári v EÚ dodržiavajú kontraindikácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku EÚ.

Z tohto dôvodu je zo súhrnu charakteristických vlastností lieku a príbalového letáku odstránené vyhlásenie, že tento liek podlieha dodatočnému monitorovaniu a že to umožní rýchlu identifikáciu nových informácií o bezpečnosti, pred ktorými je obrátený rovnostranný čierny trojuholník.

Okrem toho držiteľ povolenia na uvedenie na trh využil príležitosť a zaviedol zmenu v zozname miestnych zástupcov.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

Na základe vedeckých záverov týkajúcich sa výsledkov štúdie pre liek(y) uvedený(é) je výbor CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika týchto liekov(ov) sa nezmenil, s výhradou navrhovaných zmien k informáciám o produkte.

Výbor CHMP zastáva názor, že podmienky povolenia na uvedenie lieku na trh uvedené vyššie by sa mali zmeniť.