

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Intrarosa 6,5 mg vaginalne globule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vaginalna globula vsebuje 6,5 mg prasterona (prasteron.).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Vaginalne globule

Bela do belkasta globula v obliki naboja, dolga približno 28 mm in s premerom 9 mm na najširšem delu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Intrarosa je indicirano za zdravljenje atrofije vulve in vagine pri ženskah po menopavzi, ki imajo zmerne do hude simptome.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 6,5 mg prasterona (ena globula) enkrat na dan, pred spanjem.

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se naj zdravilo Intrarosa uvede šele, ko simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj na vsakih šest mesecev natančno oceniti koristi in tveganja ter zdravljenje z zdravilom Intrarosa nadaljevati, dokler so koristi večje od tveganj.

Če bolnica pozabi uporabiti odmerek, naj ga uporabi takoj, ko se na to spomni. Če pa naslednji odmerek sledi prej kot v 8 urah, naj bolnica zamujeno globulo preskoči. Ne sme uporabiti dveh globul, da bi nadomestila zamujeni odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnicah odmerka ni treba prilagajati.

Bolnice z okvaro ledvic in/ali jeter

Ker zdravilo Intrarosa deluje lokalno v vagini, prilagajanje odmerka pri ženskah po menopavzi, ki imajo okvaro ledvic ali jeter ali katero koli drugo sistemsko anomalijo ali bolezen, ni potrebno.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Intrarosa za indikacijo atrofije vulve in vagine zaradi menopavze ne pride v poštev pri deklicah katere koli starosti.

Način uporabe

Vaginalna uporaba

Zdravilo Intrarosa se lahko vstavi v vagino s prstom ali z aplikatorjem, ki je v pakiranju.

Vaginalno globulo je treba v vagino vstaviti tako daleč, kolikor gre brez sile.

Pri vstavljanju z aplikatorjem je treba upoštevati naslednje korake:

1. Aplikator je treba pred uporabo aktivirati (s potegom bata nazaj).
2. Ploščati konec globule je treba postaviti v odprti konec aktiviranega aplikatorja.
3. Aplikator vstavite tako daleč v vagino, kolikor gre brez sile.
4. Pritisnite na bat aplikatorja, da sprostite globulo.
5. Aplikator je treba nato odstraniti in razstaviti ter oba kosa 30 sekund spirati pod tekočo vodo, potem pa obrisati s papirnato brisačo in sestaviti. Aplikator je treba do naslednje uporabe hraniti na čistem mestu.
6. Po enem tednu uporabe je treba aplikator zavreči (na voljo sta dva dodatna aplikatorja).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- nepojasnjena genitalna krvavitev
- znan ali pretekli rak dojk ali sum na raka dojk
- znani od estrogena odvisni maligni tumorji (npr. rak endometrija) ali sum nanje
- nezdravljena hiperplazija endometrija
- akutna bolezen jeter ali bolezen jeter v anamnezi, dokler se izvidi preiskav delovanja jeter ne normalizirajo
- pretekla ali sedanja venska tromboembolija (VTE) (globoka venska tromboza, pljučna embolija)
- znane trombofilne bolezni (npr. pomanjkanje beljakovine C, beljakovine S ali antitrombina, glejte poglavje 4.4.)
- aktivna ali nedavna arterijska tromboembolična bolezen (npr. angina pectoris, miokardni infarkt)
- porfirija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje pomenopavznih simptomov se naj zdravilo Intrarosa uvede šele, ko simptomi negativno vplivajo na kakovost življenja. V vseh primerih je treba vsaj na vsakih šest mesecev natančno oceniti koristi in tveganja ter zdravljenje z zdravilom Intrarosa po pogovoru z zdravnikom nadaljevati, dokler so koristi večje od tveganj.

Zdravniški pregled/spremljanje

Pred uvedbo zdravila Intrarosa je treba pridobiti popolno osebno in družinsko zdravstveno anamnezo. Telesni pregled (vključno s pregledom medenice in dojk) naj se ravna po tem ter po kontraindikacijah in posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih skladno z odločitvijo zdravnika. Med zdravljenjem so priporočeni redni kontrolni pregledi, katerih pogostost in narava naj bo prilagojena posameznici. Ženske je treba poučiti, katere spremembe v dojkah morajo sporočiti zdravniku ali medicinski sestri (glejte razdelek „Rak dojk“ v nadaljevanju). Preiskave, vključno z brisi PAP in meritvami krvnega tlaka, je treba opravljati skladno s trenutno sprejetimi presejalnimi praksami, prilagojenimi kliničnim potrebam posameznice.

Stanja, ki jih je treba nadzorovati

- Če je prisotno katero koli od naslednjih stanj ali se je pojavilo v preteklosti in/ali močno poslabšalo v nosečnosti ali med prejšnjim hormonskim zdravljenjem, je treba bolnico skrbno nadzorovati. Upoštevati je treba, da se lahko te bolezni ob zdravljenju z zdravilom Intrarosa ponovijo ali poslabšajo, zlasti:
 - leiomiom (maternični fibroidi) ali endometrioza,
 - dejavniki tveganja za tromboembolične bolezni (glejte spodaj),
 - dejavniki tveganja za od estrogena odvisne tumorje, npr. dedovanje v prvem kolenu pri raku dojk,
 - hipertenzija,
 - bolezni jeter (npr. adenom jeter),
 - sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja ali brez nje,
 - holelitiaza,
 - migrena ali (hud) glavobol,
 - sistemski eritematozni lupus,
 - hiperplazija endometrija v anamnezi (glejte spodaj),
 - epilepsija,
 - astma,
 - otoskleroza.

Razlogi za takojšnjo odtegnitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti v primeru odkritja kontraindikacije in v naslednjih primerih:

- zlatenica ali poslabšanje delovanja jeter,
- pomembno zvišanje krvnega tlaka,
- nov pojav glavobola migrenske vrste,
- nosečnost.

Hiperplazija in rak endometrija

- Estrogen je presnovek prasterona. Pri ženskah z intaktno maternico se tveganje za hiperplazijo in rak endometrija pri dolgotrajnem dajanju eksogenih estrogenov poveča. V kliničnih študijah, v katerih so ženske zdravili 52 tednov, niso poročali o nobenem primeru hiperplazije endometrija. Zdravila Intrarosa pri ženskah s hiperplazijo endometrija niso proučevali.
- Pri estrogenskih zdravilih za vaginalno uporabo, pri katerih sistemska izpostavljenost estrogenu ostaja v normalnem pomenopavznem območju, dodajanje progestagenov ni priporočljivo.
- Varnosti dolgotrajno lokalno apliciranega prasterona za endometrijo niso proučevali dlje kot eno leto. Če bi se zdravljenje ponavljalo, ga je torej treba pregledati vsaj enkrat na leto.
- Če bi se kadar koli med zdravljenjem pojavila krvavitev ali krvav izcedek, je treba odkriti vzrok, kar lahko vključuje biopsijo endometrija za izključitev raka na endometriju.
- Nezavirana stimulacija z estrogenom lahko povzroči predrakavo ali rakavo transformacijo v rezidualnih endometrijskih žariščih. Zato je pri uporabi tega zdravila pri ženskah, pri katerih je bila zaradi endometrioze opravljena histerektomija, potrebna posebna previdnost, zlasti če je znano, da so imele rezidualno endometriozo, saj intravaginalni prasteron pri ženskah z endometriozo ni bil raziskan.

Prasteron se presnovi v estrogenske spojine. S sistemskim hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ) so povezana naslednja tveganja, ki v manjši meri veljajo za estrogenska zdravila za vaginalno uporabo, pri kateri ostaja sistemska izpostavljenost estrogenom v normalnem pomenopavznem območju. Treba pa jih je upoštevati pri dolgotrajni ali večkratni uporabi tega zdravila.

Rak dojk

Splošni dokazi kažejo povečano tveganje za raka dojk pri ženskah, ki jemljejo kombinirano estrogensko-progestagensko in morda celo samo estrogensko sistemsko HNZ, ki je odvisno od trajanja HNZ. Čezmerno tveganje se pokaže po nekaj letih uporabe, vendar se v nekaj (največ pet) letih po prenehanju zdravljenja vrne na izhodišče.

Zdravilo Intrarosa pri ženskah z aktivnim ali preteklim rakom dojk ni bilo proučevano. Pri 1196 ženskah, ki so bile izpostavljene 6,5-miligramskemu odmerku, so po 52 tednih poročali o enem primeru raka dojk, kar je pod stopnjo pojavnosti, opazovano pri normalni populaciji iste starosti.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je bistveno redkejši od raka dojk.

Epidemiološki dokazi obširne metaanalize kažejo rahlo zvečano tveganje pri ženskah, ki uporabljajo samo estrogensko HNZ, kar postane očitno po petih letih uporabe in se po prenehanju sčasoma zmanjšuje.

Zdravilo Intrarosa pri ženskah z aktivnim ali preteklim rakom jajčnikov ni bilo proučevano. Pri 1196 ženskah, ki so bile izpostavljene 6,5-miligramskemu odmerku, so po 52 tednih poročali o enem primeru raka jajčnikov, kar je pod stopnjo pojavnosti, opazovano pri normalni populaciji iste starosti. Opozoriti je treba, da je bil ta primer prisoten pred začetkom zdravljenja in je imel mutacijo BRCA1.

Nenormalen bris PAP

Zdravilo Intrarosa ni bilo proučevano pri ženskah z nenormalnimi brisi PAP (atipične ploščate celice nedoločenega pomena (ASCUS-Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)) ali še resnejšim stanjem. Pri ženskah, ki so bile zdravljene s 6,5-miligramskim odmerkom (običajna pogostnost) so poročali o primerih nenormalnih brisov PAP, ki so ustrezali ASCUS ali ploščati intraepitelijski leziji nizke stopnje (LSIL-Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion).

Venska trombembolija

Zdravilo Intrarosa pri ženskah s trenutno ali preteklo vensko trombembolično boleznijo ni bilo proučevano.

- Sistemski HNZ je povezan z 1,3–3-krat večjim tveganjem nastanka VTE, tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.8).
- Pri bolnicah z znanimi trombofilnimi stanji obstaja večje tveganje za VTE, ki ga lahko poveča uporaba HNZ. HNZ je zato pri teh bolnicah odsvetovano (glejte poglavje 4.3).
- Splošno prepoznani dejavniki tveganja za VTE vključujejo uporabo estrogenov, višjo starost, večjo operacijo, dolgotrajno imobilizacijo, debelost ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$), nosečnost/poporodno obdobje, sistemski eritematozni lupus in raka. O morebitni vlogi krčnih žil pri VTE ni soglasja. Tako kot pri vseh bolnikih po operaciji, so po operaciji potrebni profilaktični ukrepi za preprečevanje VTE. Če bo elektivni operaciji sledila dolgotrajna imobilizacija, je štiri do šest tednov pred tem priporočljivo začasno prekiniti HNZ. Zdravljenje se ne sme ponovno začeti, dokler ni ženska popolnoma mobilizirana.
- Pri ženskah brez VTE v osebni anamnezi vendar s sorodnikom v prvem kolenu z anamnezo tromboze v otroštvu se lahko po skrbnem svetovanju (s presejanjem se ugotovi le določen del trombofilnih okvar) glede njegovih omejitev ponudi presejanje. Če se ugotovi trombofilna okvara, ki se pri družinskih članih povezuje s trombozo, ali če je okvara „huda“ (npr. pomanjkanje antitrombina, beljakovine S ali beljakovine C ali kombinacija okvar), je HNZ kontraindiciran.
- Pri ženskah, ki se kronično zdravijo z antikoagulantnimi zdravili, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih uporabe HNZ.

- Če pride do VTE po začetku zdravljenja, je treba zdravilo Intrarosa ukiniti. Bolnicam je treba povedati, naj se v primeru, da začutijo potencialen tromemboličen simptom (npr. boleče otekanje noge, nenadno bolečino v prsnem košu, dispnejo), takoj obrnejo na zdravnika.

Med kliničnim preskušanjem so o enem primeru pljučne embolije poročali pri skupini, ki je prejemale 6,5-miligramski odmerek, o enem pa pri bolnicah, ki so jemale placebo.

Bolezen koronarnih arterij (BKA)/hipertenzija

Pri ženskah z nenadzorovano hipertenzijo (krvni tlak nad 140/90 mmHg) in srčno-žilnimi boleznimi zdravila Intrarosa niso proučevali. V kliničnih preskušanjih so o primerih hipertenzije poročali redko, pri obeh skupinah (prasteron 6,5 mg in placebo) pa so poročali o podobni pojavnosti. Med kliničnim preskušanjem niso poročali o nobenem primeru bolezni koronarnih arterij.

Ishemična možganska kap

Sistemsko zdravljenje samo z estrogeni je povezano z do 1,5-kratnim povečanjem tveganja za ishemično možgansko kap. Relativno tveganje ni odvisno od starosti ali časa od menopavze. Ker pa je izhodiščno tveganje za možgansko kap zelo odvisno od starosti, se bo splošno tveganje za možgansko kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečevalo (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Intrarosa pri ženskah s trenutno ali preteklo arterijsko trombembolično boleznijo ni bilo proučevano. Med kliničnim preskušanjem niso poročali o nobenem primeru arterijske trombembolične bolezni.

Druga stanja, ki so bila opažena pri HNZ

- Estrogeni lahko povzročijo zadrževanje tekočine, zato je treba bolnice s srčno ali ledvično disfunkcijo natančno opazovati.
- Ženske z obstoječo hipertrigliceridemijo je treba med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ali HNZ skrbno spremljati, saj so pri estrogenskem zdravljenju pri tej motnji poročali o redkih primerih velikega porasta plazemskih trigliceridov, kar je pripeljalo do pankreatitisa.
- Estrogeni povečujejo tiroksin-vezoči globulin (TBG- thyroid binding globulin), kar vodi v porast celokupnega ščitničnega hormona, merjeno z na beljakovine vezanim jodom (PBI), ravno T4 (s stolpčno kromatografijo ali radioimunskim testom) ali ravno T3 (z radioimunskim testom). Privzem T3 s smolami je zmanjšan, kar odraža zvišani TBG. Koncentraciji prostega T4 in prostega T3 sta nespremenjeni. V serumu so lahko zvišane druge beljakovine, ki se vežejo, npr. kortikoide vezoči globulin (CBG- corticoid binding globulin) ali spolne hormone vezoči globulin (SHBG- sex-hormone-binding globulin), kar vodi v zvišanje kortikosteroidov oz. spolnih steroidov v obtoku. Proste oz. biološko aktivne koncentracije hormonov se ne spremenijo. Zvišajo se lahko druge plazemske beljakovine (substrat angiotenzinogen/renin, antitripsin alfa-1, ceruloplazmin).
- HNZ ne izboljša kognitivne funkcije. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za demenco pri ženskah, ki začnejo uporabljati stalno kombinirano ali samo estrogensko HNZ po 65. letu starosti.

Pri zdravilu Intrarosa med kliničnimi preskušnji ni bilo ugotovljeno nobeno od teh stanj.

Ženske z vaginalno okužbo je treba pred uvedbo zdravila Intrarosa zdraviti z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem.

Zaradi topljenja trde maščobne podlage, ki med zdravljenjem pričakovano poveča količino vaginalnih izcedkov, se lahko pojavi vaginalni izcedek, kar pa ne zahteva prekinitve uporabe zdravila Intrarosa (glejte poglavje 4.8).

Treba se je izogibati uporabi zdravila Intrarosa s kondomi, diafragmami ali cervikalnimi kapicami, ker lahko pripravek poškoduje gumo.

Zdravilo Intrarosa pri ženskah, zdravljenih s HNZ (samo z estrogeni ali kombinacijo s progestogeni) ali androgeni ni bilo proučevano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hkratne uporabe s sistemskim HNZ (samo z estrogenom ali kombinacijo estrogena in progestagena ali androgena) ali vaginalnimi estrogeni niso proučevali, zato se je ne priporoča.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Intrarosa ni indicirano za zdravljenje predmenopavznih žensk v rodni dobi, vključno nosečnic.

Če pride med zdravljenjem z zdravilom Intrarosa do nosečnosti, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Podatkov o uporabi zdravila Intrarosa pri nosečnicah ni.

Na živalih niso bile opravljene nobene študije vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje pri človeku ni znano.

Dojenje

Zdravilo Intrarosa ni indicirano med dojenjem.

Plodnost

Zdravilo Intrarosa ni indicirano pri plodnih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Intrarosa nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opaženi neželeni učinek je bil vaginalni izcedek. Do tega pride zaradi topljenja trde masti, ki služi kot vehikel, ob pričakovanem povečanju količine vaginalnih izločkov zaradi zdravljenja. Če se pojavi vaginalni izcedek, zdravljenja z zdravilom Intrarosa ni treba prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, opaženi pri zdravljenju z globulami 6,5 mg prasterona, ki so bili pridobljeni iz kliničnih študij, so prikazani v preglednici 1 spodaj.

Tabuľka 1: Nežiaduca reakcia pozorovaná pri prasteróne 6,5 mg pesarov v klinických štúdiách

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Izcedek na mestu dajanja	-
Motnje reprodukcije in dojk	Nenormalen bris PAP (večinoma ASCUS ali LGSIL)	Polipi na materničnem vratu/maternici Tvorba v dojki (benigna)
Preiskave	Nihanje telesne mase	-

Rak dojk

- Pri ženskah, ki so se zdravile z estrogensko-progestagenskim zdravljenjem več kot 5 let, so poročali o 2-krat povečanem tveganju za diagnozo raka dojk.
- Vsako povečano tveganje za uporabnice samo estrogenskega zdravljenja je bistveno manjše kot pri uporabnicah kombinacije estrogena in progestagena.
- Raven tveganja je odvisna od trajanja uporabe (glejte poglavje 4.4).
- Predstavljeni so rezultati največjega randomizirane s placebom kontrolirane študije (študija WHI) in največje epidemiološke študije (MWS).

Študija Million Women — Ocenjeno dodatno tveganje za raka dojk po 5 letih uporabe

Starostni razpon (leta)	Dodatnih primerov na 1000 žensk, ki nikoli niso uporabljale HNZ, v obdobju petih let * ¹	Razmerje tveganj in 95-% IZ#	Dodatnih primerov na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih (95-% IZ)
Samo estrogensko HNZ			
50-65	9-12	1,2	1–2 (0–3)

#Splošno razmerje tveganj. Razmerje tveganj ni konstantno, vendar se bo povečalo z daljšanjem trajanja uporabe

Opomba: Ker se pojavnost raka dojk razlikuje po državah EU, se bo sorazmerno spreminjalo tudi število dodatnih primerov raka dojk.

Študije US WHI – dodatno tveganje za raka dojke po 5 letih uporabe

Starostni razpon (let)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ	Dodatnih primerov na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih (95-% IZ)
Samo konjugirani konjski estrogen			
50-79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)* ²

Rak jajčnikov

Uporaba samo estrogena ali kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za nastanek raka jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri metaanalizi 52 epidemioloških študij so poročali o povečanem tveganju za raka jajčnikov pri ženskah, ki trenutno uporabljajo HNZ, v primerjavi z ženskami, ki niso nikoli uporabljale HNZ (RT 1,43; 95-% IZ 1,31–1,56). Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, je 5-letna uporaba HNZ povzročila približno en dodaten primer na 2000 uporabnic. Pri ženskah, starih od 50 do 54 let, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2000.

Tveganje za vensko tromboembolijo

Sistemska HNZ je povezano z 1,3–3-krat večjim tveganjem nastanka VTE, tj. globoke venske tromboze ali pljučne embolije. Pojav takega dogodka je verjetnejši v prvem letu HNZ kot pozneje (glejte poglavje 4.4). Predstavljeni so rezultati študij WHI:

Študije WHI – dodatno tveganje za VTE po 5 letih uporabe

Starost (v letih)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ#	Dodatnih primerov na 1000 uporabnic HNZ
Samo peroralni estrogen*³			
50-59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)

1 *Povzeto po izhodiščnih stopnjah pojavnosti v razvitih državah

2 * Študija WHI pri ženskah brez maternice, ki ni pokazala povečanega tveganja za raka dojk

3 *Študija pri ženskah brez maternice

Tveganje za koronarno arterijsko bolezen

- Tveganje za koronarno arterijsko bolezen je nekoliko povečano pri uporabnicah kombiniranega estrogensko-progestagenskega HNZ, starejših od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Tveganje za ishemično možgansko kap

- Uporaba samo estrogenskega in estrogensko-progestagenskega zdravljenja je povezana z do 1,5-kratnim povečanjem relativnega tveganja za ishemično možgansko kap. Tveganje za hemoragično možgansko kap pri uporabi HNZ ni povečano.
- To relativno tveganje ni odvisno od starosti ali trajanja uporabe, ker pa je od starosti močno odvisno izhodiščno tveganje, se bo skupno tveganje za kap pri ženskah, ki uporabljajo HNZ, s starostjo povečevalo, glejte poglavje 4.4.

Študije WHI skupaj – dodatno tveganje za ishemično kap*4 več kot 5 let uporabe

Starost (v letih)	Pojavnost na 1000 žensk v skupini, ki je jemala placebo, v 5 letih	Razmerje tveganj in 95-% IZ#	Dodatnih primerov na 1000 uporabnic HNZ v 5 letih
50-59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

V zvezi z zdravljenjem z estrogenom in kombinacijo estrogena in progestagena so poročali tudi o drugih neželenih učinkih:

- Bolezni žolčnika
- Bolezni kože in podkožja: kloazma, multififormni eritem, nodozni eritem, žilna purpura.
- Verjetna demenca po 65. letu starosti (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka se priporoča izpiranje vagine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, oznaka ATC: G03XX01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Intrarosa vsebuje učinkovino prasteron, tj. dehidroepiandrosteron (DHEA), ki je biokemično in biološko identičen endogenemu humanemu DHEA, steroidnemu prekursorju, ki je sam po sebi neaktiven in se pretvori v estrogene in androgene. Zdravilo Intrarosa se tako razlikuje od estrogenskih pripravkov, saj zagotavlja tudi androgene presnovke.

4 *ni bilo razlikovanja med ishemično in hemoragično kapjo

Pojavi se estrogensko posredovano povečanje števila površinskih in vmesnih celic ter zmanjšanje števila parabazalnih celic v vaginalni sluznici. Poleg tega se vaginalni pH zniža proti normalnemu območju, kar pospešuje razrast normalne bakterijske flore.

Klinična učinkovitost

Fiziološki odzivi (objektivna merila)

Podatki o učinkovitosti so bili pridobljeni iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih, multicentričnih, ključnih študij faze III (ERC-231/študija 1 in ERC-238/študija 2) pri ženskah po menopavzi, starih od 40 do 80 let (povprečna starost = 58,6 let v preskušanju 1 in 59,5 leta v preskušanju 2), z atrofijo vulve in vagine (VVA- vulvar and vaginal atrophy). V izhodišču so ženske imele $\leq 5,0$ % površinskih celic v vaginalnem brisu in vaginalni pH $> 5,0$ ter so kot svoj najbolj neprijeten simptom (MBS- most bothersome symptom) VVA navedle disparevnijo (zmerno do hudo). Po 12 tednih vsakodnevnega zdravljenja s prasteronom 6,5 mg v globulah (n = 81 v preskušanju 1 in n = 325 v preskušanju 2), pri čemer je sprememba glede na izhodišče v primerjavi s placebom (n = 77 v preskušanju 1 in n = 157 v preskušanju 2) v obeh študijah pokazala bistveno izboljšanje treh soprimarnih ciljev študije, tj. povečanja odstotka površinskih celic ($p < 0,0001$), zmanjšanja odstotka parabazalnih celic ($p < 0,0001$) in zmanjšanja vaginalnega pH ($p < 0,0001$).

Simptomi (subjektivna merila)

Najbolj neprijeten simptom (MBS), disparevnija (soprimarni cilj študije), je bila v izhodišču in po 12 tednih ocenjena po lestvici resnosti: Brez = 0, blaga = 1, zmerna = 2, huda = 3. V preglednici 2 je prikazana povprečna sprememba stopnje resnosti pri MBS disparevniji po 12 tednih s pridruženim statističnim preskušanjem glede razlike v primerjavi s placebom za preskušanje 1 (ERC-231) in 2 (ERC-238).

Preglednica 2: Primarna analiza učinkovitosti - sprememba od izhodišča do 12. tedna pri najbolj motečem simptomu, disparevniji (populacija ITT; LOCF)

Študija	Disparevnija		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	p-vrednost
Preskušanje 1	-1,27	-0,87	0,0132
Preskušanje 2	-1,42	-1,06	0,0002

V preglednici 3 je prikazan odstotek oseb, ki so v 12. tednu poročale o spremembi MBS disparevnije glede na izhodiščno vrednost. „Izboljšanje“ je bilo opredeljeno kot zmanjšanje stopnje resnosti za 1 ali več. „Olajšanje“ je bilo v 12. tednu opredeljeno kot nobeno ali le blagi simptomi. „Znatno izboljšanje“ je bilo omejeno na bolnice, ki so imele na začetku zmerno ali hudo MBS in so prešle od hude do blage ali od hude ali zmerne do nič.

Preglednica 3: Odstotek bolnic z izboljšanjem, olajšanjem ali bistvenim izboljšanjem MBS disparevnije po 12 tednih zdravljenja z zdravilom Intrarosa v primerjavi s placebom (ITT; LOCF).

	Izboljšanje		Olajšanje		Bistveno izboljšanje	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Preskušanje 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 %
Preskušanje 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 %

Klinična varnost

Poleg glavnih dveh 12-tedenskih kliničnih študij faze III so bili podatki o varnosti zdravila Intrarosa pridobljeni tudi iz ene neprimerjalne odprte varnostne študije, ki je trajala eno leto.

Pri ženskah, ki so bile 52 tednov zdravljene s 6,5 mg prasterona, so poročali o primerih raka dojk in jajčnikov (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah, ki so bile 52 tednov zdravljene z zdravilom Intrarosa, so poročali o primerih nenormalnih brisov PAP, bodisi z ASCUS ali s LSIL (glejte poglavje 4.4).

Varnost za endometrijo

Pri 389 ocenljivih biopsijah endometrija ob koncu študije, opravljenih po 52 tednih zdravljenja z zdravilom Intrarosa, niso poročali o histoloških nepravilnosti biopsij.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Intrarosa za vse podskupine pediatrične populacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

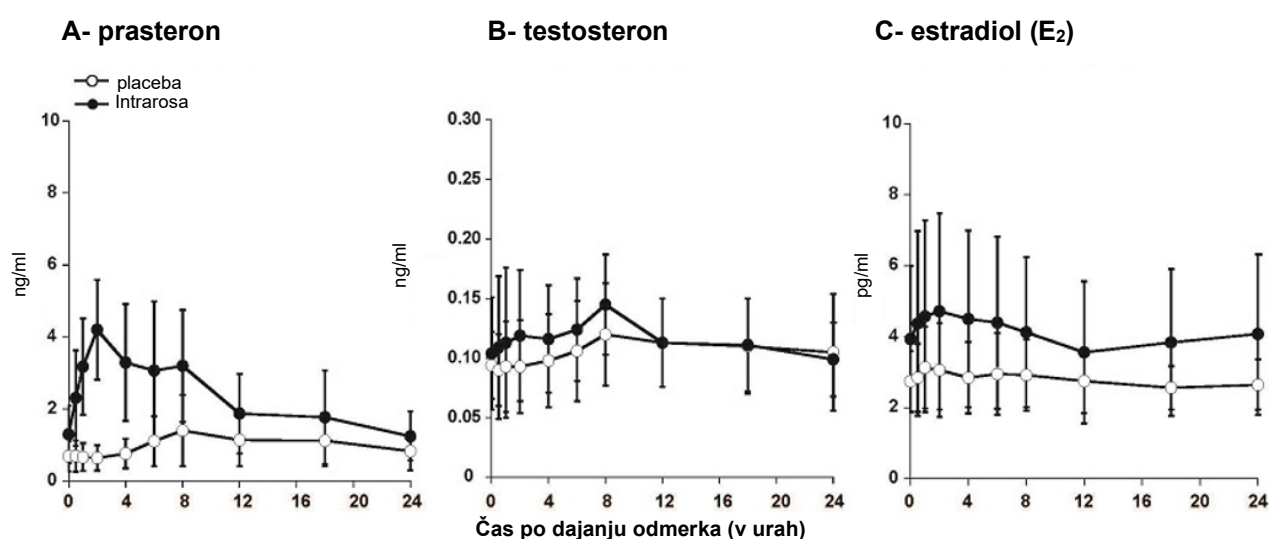
Prasteron, dan v vagino, je neaktivni prekurzor, ki vstopi v celice vagine in se znotrajcelično pretvori v majhno količino tako estrogenov kot tudi androgenov, odvisno od ravni encimov, izraženih v vsaki vrsti celic. Koristni učinki na simptome in znake atrofije vulve in vagine so posredovani prek aktivacije vaginalnih estrogenskih in androgenskih receptorjev.

V študiji, opravljeni pri ženskah po menopavzi, je uporaba globul zdravila Intrarosa enkrat na dan 7 dni privedla do povprečnega C_{max} in površine pod krivuljo od 0 do 24 ur (AUC_{0-24}) 4,4 ng/ml in 56,2 ng h/ml na 7. dan, kar je bilo znatno več kot pri skupini, zdravljeni s placebom (preglednica 4; slika 1). C_{max} in AUC_{0-24} presnovkov testosterona in estradiola sta bila nekoliko višja tudi pri ženskah, zdravljenih z globulami zdravila Intrarosa, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, vendar so, merjeno z validiranimi testi na osnovi masne spektrometrije, tako pri študijskih vzorcih kot pri referenčnih vrednostih vsi ostali znotraj normalnih vrednosti pri ženskah po menopavzi (< 10 pg estradiola/ml, $< 0,26$ ng testosterona/ml).

Preglednica 4: $C_{\max}$ in AUC_{0-24} prasterona, testosterona in estradiola na 7. dan vsakodnevnega dajanja placeba ali zdravila Intrarosa (povprečje $\pm$ SD)

		Placebo (N = 9)	Intrarosa (N = 10)
Prasteron	$C_{\max}$ (ng/ml)	1,60 ($\pm$ 0,95)	4,42 ($\pm$ 1,49)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	24,82 ($\pm$ 14,31)	56,17 ($\pm$ 28,27)
Testosteron	$C_{\max}$ (ng/ml)	0,12 ($\pm$ 0,04) ¹	0,15 ($\pm$ 0,05)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	2,58 ($\pm$ 0,94) ¹	2,79 ($\pm$ 0,94)
Estradiol	$C_{\max}$ (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



Slika 1: Serumske koncentracije prasterona (A), testosterona (B) in estradiola (C), merjene v 24-urnem obdobju, 7. dan po dajanju placeba ali zdravila Intrarosa (povprečje $\pm$ SD)

Porazdelitev

Porazdelitev intravaginalnega (eksogenega) prasterona je večinoma lokalna, vendar je opaziti nekaj povečanja sistemske izpostavljenosti, zlasti pri presnovkih, toda znotraj normalnih vrednosti.

Biotransformacija

Eksogeni prasteron se presnavlja na enak način kot endogeni prasteron. Sistemska presnova pri tej uporabi ni bila proučevana.

Izločanje

Sistemske izločanje posebej za to uporabo ni bilo proučevano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Prasteron v standardni bateriji študij *in vitro* in *in vivo* ni bil mutagen ali klastogen.

Študij karcinogenosti ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvojne toksičnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Trda mast (adeps solidus)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot, sestavljen iz zunanje plasti PVC in notranje plasti LDPE.

Aplikator, izdelan iz LDPE in 1 % barvila (titanov dioksid).

28 globul je pakiranih v škatli s šestimi aplikatorji.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruselj
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1255/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 08. Januar 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 15. September 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intrarosa 6,5 mg vaginalne globule
prasteron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vaginalna globula vsebuje 6,5 mg prasterona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

trda mast (adepts solidus)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

vaginalna globula

28 vaginalnih globul in šest aplikatorjev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

vaginalna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1255/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Intrarosa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Intrarosa 6,5 mg vaginalne globule
prasteron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Endoceutics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intrarosa 6,5 mg vaginalne globule
prasteron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vaginalna globula vsebuje 6,5 mg prasterona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

trda mast (adeps solidus)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

vaginalna globula

28 vaginalnih globul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

vaginalna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruselj
Belgija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1255/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

Intrarosa 6,5 mg vaginalne globule prasteron

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Intrarosa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Intrarosa
3. Kako uporabljati zdravilo Intrarosa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Intrarosa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Intrarosa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Intrarosa vsebuje učinkovino prasteron.

Za kaj se zdravilo Intrarosa uporablja

Zdravilo Intrarosa se uporablja pri ženskah po menopavzi z zmernimi do hudimi simptomi atrofije vulve in vagine. Uporablja se za lajšanje menopavznih simptomov v vagini, kot sta suhost ali draženje. Do tega lahko pride zaradi padca ravni estrogena v vašem telesu. To se po menopavzi zgodi naravno.

Kako deluje?

Prasteron z nadomeščanjem estrogenov, ki jih pri ženskah pred menopavzo normalno tvorijo jajčniki, odpravlja simptome in znake atrofije vulve in vagine. Vstavite ga v vagino, tako da se hormon sprošča, kjer je potrebno. To lahko zmanjša neugodje v vagini.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Intrarosa

Uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) je povezana s tveganji, ki jih je treba upoštevati pri odločanju, ali naj začnete s HNZ ali s HNZ nadaljevati.

Izkušnje pri zdravljenju žensk s prezgodnjo menopavzo (zaradi odpovedi jajčnikov ali operacije) so omejene. Če imate prezgodnjo menopavzo, so tveganja pri HNZ lahko druga. Prosimo, pogovorite se s svojim zdravnikom.

Preden začnete (ali ponovno začnete) s HNZ, vas bo zdravnik vprašal o vaši lastni zdravstveni anamnezi in zdravstveni anamnezi vaše družine. Vaš zdravnik se lahko odloči opraviti telesni pregled. To lahko vključuje pregled dojk in/ali notranji pregled, če je potrebno.

Ko začnete jemati zdravilo Intrarosa, morate pri zdravniku redno opravljati kontrolne preglede (vsaj vsakih 6 mesecev). Pri teh pregledih se z zdravnikom pogovorite o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Intrarosa.

Pojdite na presejalne preglede dojk, kot priporoča vaš zdravnik.

Ne jemljite zdravila Intrarosa,

če za vas velja kar koli od naslednjega. Če o kateri koli od spodaj navedenih točk niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Intrarosa.

- Če imate ali ste kadar koli imeli **raka dojk** ali če obstaja sum, da bi ga lahko imeli.
- Če imate **raka, ki je občutljiv na estrogene**, npr. raka maternične sluznice (endometrija), ali če obstaja sum, da bi ga lahko imeli.
- Če imate kakršno koli **nepojasnjeno krvavitev iz vagine**.
- Če imate čezmerno **zadebeljeno maternično sluznico** (hiperplazija endometrija) in tega ne zdravite.
- Če imate ali ste kdaj imeli v veni krvni strdek (tromboza), na primer v nogah (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija).
- Če imate motnjo strjevanja krvi (npr. pomanjkanje beljakovine C, beljakovine S ali antitrombina).
- Če imate ali ste nedavno imeli bolezen, ki so jo povzročili krvni strdki v arterijah, npr. miokardni infarkt, možgansko kap ali angino pectoris.
- Če imate ali ste kdaj imeli **bolezen jeter** in se preiskave delovanja vaših jeter niso normalizirale.
- Če imate redko bolezen krvi, imenovano „porfirija“, ki se prenaša v družinah (z dedovanjem).
- Če ste **alergični na prasteron** ali katero koli sestavino zdravila (navedeno v poglavju 6: „Vsebina pakiranja in dodatne informacije“).

Če se katero koli od navedenih stanj prvič pojavi pri jemanju zdravila Intrarosa, to zdravilo takoj prenehajte jemati in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Kdaj morate biti pri uporabi zdravila Intrarosa posebej pozorni

Če ste kdaj imeli katero od naslednjih težav, o tem pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, saj se lahko te težave med zdravljenjem z zdravilom Intrarosa ponovijo ali poslabšajo. Če je tako, morate pogosteje opraviti kontrolni pregled pri zdravniku:

- fibroide v maternici;
- rast materničnega sluznice zunaj maternice (endometrioza) ali čezmerna rast maternične sluznice v anamnezi (endometrijska hiperplazija);
- povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov (glejte razdelek „Krvni strdki v veni (tromboza)“);
- povečano tveganje za nastanek od estrogena odvisnega raka (npr. če imate mater, sestro ali babico, ki ima raka dojk);
- visok krvni tlak;
- bolezen jeter, npr. benigni tumor jeter;
- sladkorna bolezen;
- žolčni kamni;
- migrena ali (hudi) glavoboli;
- bolezen imunskega sistema, ki prizadene številne telesne organe (sistemski eritematozni lupus);
- epilepsija;
- astma;
- bolezen, ki prizadene bobnič in sluh (otoskleroza);
- zelo visoko raven maščobe v krvi (trigliceridi);
- zastajanje tekočine v telesu zaradi težav s srcem ali ledvicami.

Zdravilo Intrarosa prenehajte jemati in nemudoma obiščite zdravnika

Če med jemanjem HNZ opazite katero koli od naslednjih stanj:

- katero koli od bolezni, navedenih v razdelku „Ne jemljite zdravila Intrarosa“;
- rumeno obarvanje kože ali beločnic (zlatenica). To so lahko znaki bolezni jeter;
- če zanosite;
- velik porast krvnega tlaka (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica);

- migreni podobni glavoboli, ki se pojavijo prvič;
- če opazite znake krvnega strdka, kot so:
 - boleče otekanje in pordelost nog;
 - nenadna bolečina v prsnem košu;
 - težave z dihanjem.

Za več informacij glejte razdelek „Krvni strdki v veni (tromboza)“

Opomba: Zdravilo Intrarosa ni kontraceptiv. Če je od vaše zadnje menstruacije preteklo manj kot 12 mesecev ali ste mlajši od 50 let, boste za preprečevanje nosečnosti morda še vedno potrebovali dodatno kontracepcijo. Posvetujte se z zdravnikom.

HNZ in rak

Zdravilo Intrarosa pri ženskah z aktivnim ali preteklim rakom ni bilo proučevano.

Čezmerna zдебелitev maternične sluznice (hiperplazija endometrija) in rak maternične sluznice (rak endometrija).

Dolgotrajno jemanje tablet za HNZ, ki vsebujejo samo estrogen, lahko poveča tveganje za nastanek raka maternične sluznice (endometrija). Zdravilo Intrarosa ne spodbuja endometrija, na kar kaže atrofija maternične sluznice pri vseh ženskah, ki so se v kliničnih študijah eno leto zdravile z njim.

Ni znano, ali tveganje obstaja pri uporabi zdravila Intrarosa za dolgotrajno zdravljenje (dlje kot eno leto). Vendar se je pokazalo, da se zdravilo Intrarosa zelo slabo absorbira v kri, zato dodajanje progesterona ni potrebno.

Če bi se pri vas pojavila krvavitev ali krvav izcedek, to običajno ni nič zaskrbljujočega, vendar se dogovorite za pregled pri zdravniku. To bi lahko bil znak, da se je vaš endometrij zdebilil.

Pri zdravilih za HNZ, ki vstopajo v kri, so prisotna naslednja tveganja. Vendar pa se zdravilo Intrarosa uporablja za lokalno zdravljenje v vagini in se ga v kri absorbira zelo malo. Manj verjetno je, da se bodo spodaj navedene bolezni med zdravljenjem z zdravilom Intrarosa poslabšale ali ponovile, vendar se posvetujte z zdravnikom, če ste zaskrbljeni glede tega.

Rak dojk

Dokazi kažejo, da jemanje kombiniranega estrogensko-progestogenskega in morda tudi samo estrogenskega HNZ povečuje tveganje za raka dojk. Dodatno tveganje je odvisno od tega, kako dolgo jemljete HNZ. Pokaže se v nekaj letih, vendar se v nekaj letih (največ petih) po prenehanju zdravljenja vrne na normalno.

Svoje dojke redno pregledujte. Obiščite zdravnika, če opazite kakršne koli spremembe, kot npr.:

- vdolbinice v koži;
- spremembe bradavice;
- katere koli bulice, ki jih lahko vidite ali čutite.

Poleg tega vam svetujemo, da se vključite v presejalne programe mamografije, ko bodo na voljo za vas.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov je redek, bistveno redkejši od raka dojk. Uporaba samo estrogenskega HNZ je bila povezana z rahlo povečanim tveganjem za raka jajčnikov.

Tveganje za raka jajčnikov se spreminja s starostjo. Na primer pri ženskah, starih od 50 do 54 let, bodo v 5-letnem obdobju diagnosticirali raka jajčnikov pri približno dveh ženskah od 2.000. Pri ženskah, ki uporabljajo HNZ pet let, bodo raka jajčnikov odkrili pri približno treh ženskah med 2.000 uporabnicami (tj. približno en dodaten primer).

O primerih raka jajčnikov in dojk so pri ženskah, zdravljenih s 6,5 mg prasterona 52 tednov, poročali redko.

Učinek HNZ na srce in obtočila

Zdravila Intrarosa niso proučevali pri ženskah z anamnezo trombemboličnih bolezni, nenadzorovane hipertenzije ali bolezni srca.

Krvni strdki v veni (tromboza)

Tveganje za krvne strdke v venah je pri uporabnicah HNZ približno 1,3- do 3-krat večje kot pri neuporabnicah, še posebej v prvem letu jemanja.

Krvni strdki so lahko resni in če kateri od njih zaide v pljuča, lahko povzroči bolečine v prsnem košu, težko dihanje, omedlevico ali celo smrt.

Verjetnost, da se bo v vaših venah pojavil krvni strdek, se povečuje z leti in če za vas velja kaj od naštetega. Obvestite zdravnika, če kar koli od naštetega velja za vas:

- zaradi večje operacije, poškodbe ali bolezni ne morete dolgo časa hoditi (če boste potrebovali operacijo, glejte tudi poglavje 3);
- imate izrazito čezmerno telesno maso ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$);
- imate težave s strjevanjem krvi, ki jih je treba dolgo časa zdraviti z zdravilom za preprečevanje nastanka krvnih strdkov;
- če je kateri od vaših bližnjih sorodnikov kdaj imel krvni strdek v nogah, pljučih ali drugem organu;
- imate sistemski eritematozni lupus;
- imate raka.

Glede znakov krvnih strdkov glejte razdelek „Zdravilo Intrarosa prenehajte jemati in nemudoma obiščite zdravnika“.

V kliničnih študijah z intravaginalnim prasteronom niso opazili nobenega primera globoke venske tromboze, opažen pa je bil en primer pljučne embolije, kar ustreza nižji pojavnosti pri zdravilu Intrarosa kot pri skupini, ki je prejela placebo.

Primerjajte

Pojav krvnega strdka v veni bi v petletnem obdobju v povprečju pričakovali pri 4 do 7 ženskah od 1000 v 50. letih, ki ne jemljejo HNZ.

Bolezen srca (miokardni infarkt)/hipertenzija

Pri ženskah, ki jemljejo samo estrogensko zdravljenje, tveganje za nastanek srčne bolezni ni povečano.

Možganska kap

Tveganje za možgansko kap je pri uporabnicah HNZ približno 1,5-krat večje kot pri neuporabnicah. Število dodatnih primerov možganske kapi zaradi uporabe HNZ se povečuje s starostjo.

Pri kliničnem preskušanju zdravila Intrarosa niso opazili nobenega primera možganske kapi

Primerjajte

Možgansko kap bi v petletnem obdobju pričakovali v povprečju pri 8 ženskah od 1000 v 50. letih, ki ne jemljejo HNZ. Pri ženskah v 50. letih, ki jemljejo HNZ, bo v petih letih 11 primerov na 1000 uporabnic (tj. dodatni trije primeri).

Druga stanja

- HNZ ne bo preprečilo izgube spomina. Obstaja nekaj dokazov o večjem tveganju za izgubo spomina pri ženskah, ki začnejo uporabljati HNZ po 65. letu starosti. Posvetujte se z zdravnikom.
- Zaradi topljenja „trde maščobne podlage“, ki med zdravljenjem poveča količino vaginalnih izločkov, se lahko pojavi izcedek iz vagine. Če se pojavi izcedek iz vagine, zdravljenja z zdravilom Intrarosa ni treba prekiniti.
- Zdravilo Intrarosa lahko poškoduje kondome, diafragme in cervikalne kapice iz lateksa.
- Če imate vaginalno okužbo, boste pred jemanjem zdravila Intrarosa potrebovali antibiotično zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Intrarosa se uporablja samo pri odraslih ženskah.

Druga zdravila in zdravilo Intrarosa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Za ženske, ki se trenutno zdravijo s hormonsko terapijo, kot so androgeni ali HNZ (samo estrogeni ali kombinacija s progestogeni), ni na voljo nobenih podatkov o učinkovitosti in varnosti.

Uporaba zdravila Intrarosa v kombinaciji s HNZ (samo z estrogenom ali kombinacijo estrogena in progestagena ali androgena) ali vaginalnimi estrogeni ni priporočljiva.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Intrarosa je namenjeno za uporabo samo pri ženskah po menopavzi. Če zanosite, zdravilo Intrarosa prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom.

Plodnost

Zdravilo Intrarosa ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Intrarosa ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Intrarosa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik si bo prizadeval, da bi za zdravljenje vaših simptomov predpisal najmanjši odmerek za tako kratek čas, kot bo potrebno. Če menite, da je odmerek premočen ali ni dovolj močen, se pogovorite z zdravnikom.

Kakšen je priporočeni odmerek

Uporabljajte eno globulo enkrat na dan, pred spanjem.

Kako uporabljati zdravilo

Zdravilo Intrarosa se lahko vstavi v vagino s prstom ali z aplikatorjem, ki je v škatli.

Pred uporabo zdravila skrbno preberite navodila za uporabo zdravila Intrarosa na koncu tega navodila.

Kako dolgo uporabljati zdravilo

Po začetni uporabi opravite pregled pri zdravniku vsakih šest mesecev, da preverite, ali morate zdravilo Intrarosa uporabljati še naprej.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Intrarosa, kot bi smeli

Priporoča se izpiranje vagine.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Intrarosa

Če ste pozabili uporabiti globulo, jo vstavite takoj, ko se na to spomnite. Če pa naslednji odmerek sledi prej kot po osmih urah, zamujeno globulo preskočite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če potrebujete operacijo

Če boste potrebovali operacijo, kirurgu povejte, da uporabljate zdravilo Intrarosa. Zdravilo Intrarosa boste približno štiri do šest tednov pred operacijo morda morali prenehati uporabljati, da zmanjšate nevarnost nastanka krvnega strdka (glejte poglavje 2: „Krvni strdki v veni (tromboza)“). O tem, kdaj lahko zdravilo Intrarosa ponovno začnete uporabljati, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Pri ženskah, ki jemljejo zdravila za HNZ, ki vstopajo v kri, so v primerjavi z ženskami, ki ne uporabljajo HNZ, pogostejše poročali o naslednjih boleznih: Ta tveganja so manjša pri estrogenskih zdravilih, ki se dajejo v vagino.

- rak dojke;
- rak jajčnikov;
- krvni strdki v venah nog ali pljučih (venska tromboembolija)
- možganska kap;
- verjetna izguba spomina, če se HNZ začne po 65. letu.

Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 2.

Neželeni učinek, o katerem so v kliničnih študijah najpogostejše poročali, je bil vaginalni izcedek. Do tega pride zaradi topljenja trde masti, ki med zdravljenjem pričakovano poveča količino vaginalnih izločkov. Zdravljenja z zdravilom Intrarosa zaradi vaginalnega izcedka ni treba ustaviti.

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih:

- pogostih (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnic): nenormalni bris PAP (večinoma ASCUS ali LGSIL), nihanja telesne mase (bodisi povečanja ali zmanjšanja);
- občasnih (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnic): benigni polipi na materničnem vratu ali maternici, benigna tvorba v dojki.

Pri HNZ, ki vsebuje estrogene, ne pa tudi pri zdravilu Intrarosa v času trajanja kliničnih študij, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- bolezni žolčnika;
- različne bolezni kože:
 - obarvanje kože, zlasti na obrazu ali vratu, imenovano „nosečniške lise“ (kloazma);
 - boleči rdeče obarvani kožni vozliči (nodozni eritem);
 - izpuščaj s pordelostjo v obliki tarče ali bolečino (multiformni eritem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Intrarosa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnih omotih poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Intrarosa

- Učinkovina je prasteron. Ena globula vsebuje 6,5 mg prasterona.
- Edina druga sestavina zdravila je trda mast (adeps solidus).

Izgled zdravila Intrarosa in vsebina pakiranja

Zdravilo Intrarosa je bela do belkasta globula v obliki naboja, dolga približno 28 mm in s premerom 9 mm v najširšem delu.

Aplikator, izdelan iz LDPE in 1 % barvila (titanov dioksid).

Na voljo je v škatli s pretisnim omotom z 28 globulami in šestimi aplikatorji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruselj
Belgija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

Theramex Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 28088080

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH

Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

España

Theramex Ireland Limited

Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.

Tél: + 33 (0) 800 100 350

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Italia

Theramex Italy S.r.l.

Tel: + 39 02 81480024

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.

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

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Tel: + 351 210 414 100

dmed.fv@tecnimede.pt

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited

Tel: + 44 (0) 3330096795

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruosti

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

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

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Kako uporabljati zdravilo Intrarosa

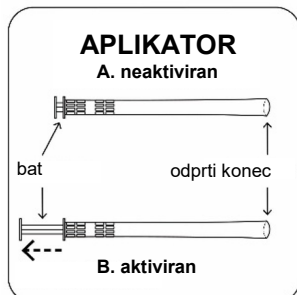
Kako naj uporabljam zdravilo Intrarosa

- V vagino enkrat na dan pred spanjem z aplikatorjem ali prstom vstavite eno globulo s prasteronom.

Preden začnete

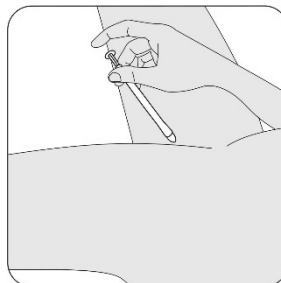
- Pred prijemanjem globule in aplikatorja izpraznite mehur in si umijte roke.
- S traka s sedmimi globulami odtrgajte ovito globulo.

A. Uporaba aplikatorja



1. KORAK

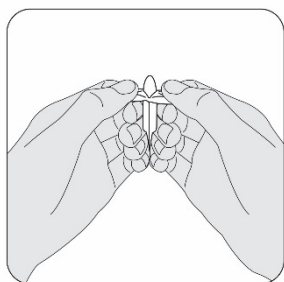
- 1A. Iz škatle odstranite en aplikator.
- 1B. Povlecite bat, dokler se ne ustavi, da aktivirate aplikator. Aplikator morate pred uporabo aktivirati. Postavite aplikator na čisto površino.



5. KORAK

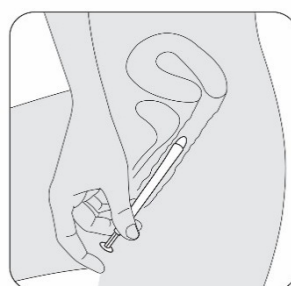
- Izberite položaj za vstavev globule, ki je za vas najbolj udoben.

5a. Ležeč položaj

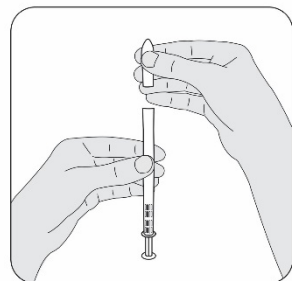


2. KORAK

- S potegom počasi razmaknite oba plastična jezička na globuli, pri čemer globulo še vedno držite med prsti.
- Globulo previdno vzemite iz plastičnega ovoja.
- Če vam globula pade na nečisto površino, jo zamenjajte z drugo.

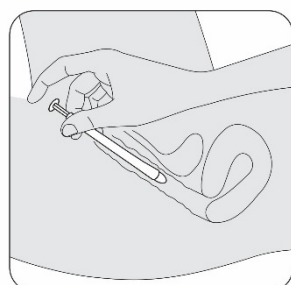


5b. Stoječ položaj



3. KORAK

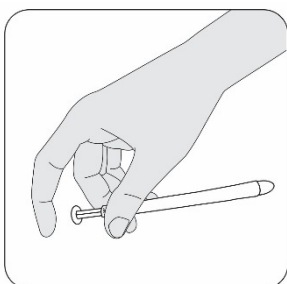
- Ploščati konec globule postavite v odprti konec aktiviranega aplikatorja, kot je prikazano. Zdaj ste pripravljeni, da globulo vstavite v vagino.



6. KORAK

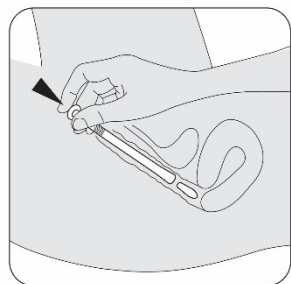
- Počasi potisnite aplikator z globulo v vagino tako daleč, kolikor gre.

Ne uporabljajte sile.



4. KORAK

- Aplikator držite med palcem in sredincem.
- Kazalec pustite prost, da potisnete bat aplikatorja, potem ko ste aplikator vstavili v vagino.



7. KORAK

- S kazalcem pritisnite na bat aplikatorja, da sprostite globulo.
- Odstranite aplikator. Aplikator umijte ali zavržite po enem tednu uporabe (na voljo sta še dva aplikatorja za rezervo).
- Čiščenje aplikatorja:
 - aplikator razstavite;
 - oba dela 30 sekund izpirajte pod tekočo vodo;
 - obrišite ju s papirnato brisačko in ju znova sestavite.

Aplikator hranite na čistem mestu.

B. Uporaba prsta

Sledite navodilom 2. koraka in nato globulo vstavite v vagino s prstom, kolikor daleč udobno gre. **Ne uporabljajte sile.**

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za končno poročilo neintervencijske študije PASS za zgoraj omenjena zdravila, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Zdravilo Intrarosa (prasteron) se umakne s seznama dodatnega spremljanja varnosti zaradi izpolnjenega pogoja dovoljenja za promet z zdravilom. To se nanaša na neintervencijsko študijo PASS – študijo uporabe zdravila (DUS - Drug Utilization Study) za opis izhodiščnih značilnosti, vzorcev uporabe pri ženskah v EU po menopavzi, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Intrarosa, in za oceno, ali predpisovalci v EU upoštevajo kontraindikacije, navedene v EU SmPC.

Zato se iz povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo izbriše navedba, da se za to zdravilo izvaja dodatno spremljanje varnosti in da bodo tako hitreje na voljo nove informacije o varnosti, pred katero je navzdol obrnjen črni trikotnik.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tega postopka spremenil seznam lokalnih predstavnikov.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije za zgoraj omenjena zdravila CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem teh zdravil nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zgoraj omenjenim zdravilom.