

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intrarosa 6,5 mg ovule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ovul conține prasteronă (prasteron.) 6,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Ovul

Ovul de culoare albă până la aproape albă, cu formă alungită, cu lungimea de aproximativ 28 mm și diametrul de 9 mm la capătul cel mai lat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Intrarosa este indicat pentru tratamentul atrofiei vulvare și vaginale la femeile aflate în postmenopauză care prezintă simptome de la moderate la severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 6,5 mg prasteronă (un ovul), administrată o dată pe zi, la culcare.

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauzei, utilizarea Intrarosa trebuie inițiată numai pentru simptomele cu un impact negativ asupra calității vieții. În toate cazurile, cel puțin o dată la 6 luni, trebuie efectuată o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor, iar utilizarea Intrarosa trebuie continuată numai dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

Orice doză omisă trebuie administrată imediat ce pacienta își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care doza următoare trebuie administrată în mai puțin de 8 ore, pacienta poate să omită ovulul neadministrat. Nu se vor utiliza două ovule pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele vârstnice.

Pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică

Deoarece Intrarosa are acțiune locală la nivel vaginal, nu este necesară ajustarea dozei la femeile aflate în postmenopauză cu insuficiență renală sau hepatică sau cu orice alt tip de disfuncție sau afecțiune sistemică.

Copii și adolescenți

Intrarosa nu prezintă utilizare relevantă la fete și adolescente, indiferent de vârstă, în indicația de atrofie vulvară și vaginală asociată menopauzei.

Mod de administrare

Utilizare intravaginală

Intrarosa poate fi introdus în vagin cu degetul sau cu ajutorul aplicatorului furnizat în cutia de ambalaj.

Ovulul se introduce profund în vagin, atât cât este confortabil, fără a forța.

În cazul în care se utilizează aplicatorul pentru introducerea ovulului, se vor respecta etapele următoare:

1. Înainte de utilizare, se activează aplicatorul (prin retragerea pistonului).
2. Capătul plat al ovulului se fixează în capătul deschis al aplicatorului activat.
3. Aplicatorul se introduce profund în vagin, atât cât este confortabil, fără a forța.
4. Se apasă pistonul aplicatorului pentru a elibera ovulul.
5. Ulterior, se scoate aplicatorul și se desface în cele două părți componente, care se clătesc timp de 30 de secunde sub apa de la robinet, după care se șterg cu un prosop din hârtie și se reassemblează. Până la următoarea utilizare, aplicatorul se păstrează într-un loc curat.
6. Fiecare aplicator se aruncă după o săptămână de utilizare (sunt furnizate două aplicatoare suplimentare).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Hemoragie genitală pentru care nu s-a stabilit un diagnostic;
- Cancer mamar diagnosticat în prezent, în antecedente sau suspectat;
- Tumori maligne dependente de estrogen diagnosticate în prezent sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial);
- Hiperplazie endometrială netratată;
- Afecțiuni hepatice acute sau antecedente de afecțiuni hepatice, în condițiile în care rezultatele testelor de evaluare a funcției hepatice nu au revenit la valori normale
- Tromboembolism venos (TVE) în antecedente sau activ (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- Afecțiuni trombofilice diagnosticate (de exemplu, deficit de proteină C, de proteină S sau de antitrombină, vezi pct. 4.4);
- Afecțiuni tromboembolice arteriale active sau recente (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic);
- Porfirie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul simptomelor postmenopauzei, utilizarea Intrarosa trebuie inițiată numai pentru simptomele cu un impact negativ asupra calității vieții. În toate cazurile, cel puțin o dată la 6 luni, trebuie efectuată o reevaluare atentă a riscurilor și beneficiilor, iar utilizarea Intrarosa trebuie continuată numai dacă, în urma discuției cu medicul curant, beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

Examinare/urmărire medicală

Înainte de a începe utilizarea Intrarosa, trebuie efectuată o anamneză personală și familială completă. Aceasta, dar și contraindicațiile și atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare pe baza deciziei medicului, trebuie să orienteze examenul fizic (inclusiv la nivel pelvin și mamar). În cursul tratamentului, se recomandă controale periodice a căror frecvență și natură trebuie adaptate pentru fiecare femeie în parte. Pacientele trebuie sfătuite să informeze medicul sau asistenta medicală cu privire la apariția oricăror modificări ale sânilor (vezi, în continuare, „Cancerul mamar”). Investigațiile, inclusiv teste Babeș-Papanicolau și măsurători ale tensiunii arteriale, trebuie efectuate în

conformitate cu practicile de screening acceptate la momentul respectiv, adaptate necesităților clinice individuale.

Afecțiuni care necesită supraveghere

- Dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut anterior și/sau s-au agravat în timpul sarcinii sau în timpul unui tratament hormonal anterior, pacienta trebuie supravegheată atent. Trebuie avut în vedere că aceste afecțiuni pot recidiva sau se pot agrava în timpul tratamentului cu Intrarosa, în special:
 - Leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioză
 - Factori de risc pentru afecțiuni tromboembolice (vezi mai jos)
 - Factori de risc pentru tumori dependente de estrogen, de exemplu rude de gradul întâi cu cancer mamar
 - Hipertensiune arterială
 - Afecțiuni hepatice (de exemplu, adenom hepatic)
 - Diabet zaharat cu sau fără complicații vasculare
 - Litiază biliară
 - Migrenă sau cefalee (severă)
 - Lupus eritematos sistemic.
 - Hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos)
 - Epilepsie
 - Astm bronșic
 - Otoscleroză

Motive pentru întreruperea imediată a terapiei

Terapia trebuie întreruptă în cazul identificării oricăreia dintre situațiile care reprezintă o contraindicație și în următoarele situații:

- Icter sau deteriorare a funcției hepatice
- Creștere semnificativă a tensiunii arteriale
- Debutul unei cefalee de tip migrenă
- Sarcină.

Hiperplazie endometrială și carcinom endometrial

- Estrogenul este un metabolit la prasteronei. La femeile cu uter intact, riscul de hiperplazie endometrială și carcinom endometrial este crescut atunci când se administrează estrogeni pe durata unor perioade prelungite. Nu s-au raportat cazuri de hiperplazie endometrială la femeile tratate pe durata a 52 de săptămâni în studiile clinice. Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu hiperplazie endometrială.
- În cazul utilizării de medicamente estrogenice pentru administrare intravaginală care asigură o expunerea sistemică la estrogeni cu valori ce se mențin în intervalul obișnuit pentru perioada postmenopauză, nu se recomandă adăugarea unui progestativ.
- Siguranța la nivel endometrial în cazul utilizării pe termen lung a prasteronei administrate intravaginal a fost studiată pe o perioadă de maximum un an. Prin urmare, dacă se repetă tratamentul, acesta trebuie reevaluat la interval de cel puțin un an.
- În cazul apariției unor sângerări intermenstruale sau pătări ale lenjeriei în orice moment pe durata tratamentului, trebuie investigată cauza, inclusiv prin biopsie endometrială, pentru a exclude malignitățile endometriale.
- Stimularea cu estrogeni administrați în monoterapie poate duce la transformarea premalignă sau malignă a focarelor reziduale de endometrioză. Prin urmare, se recomandă prudență în utilizarea acestui medicament la femeile cărora li s-a efectuat histerectomie din cauza endometriozei, în special dacă sunt diagnosticate cu endometrioză reziduală, deoarece utilizarea intravaginală de prasteronă nu a fost investigată la femei cu endometrioză.

Prasterona este metabolizată la compuși estrogenici. Următoarele riscuri au fost asociate cu terapia de substituție hormonală (TSH) administrată sistemic, aplicându-se în măsură mai mică medicamentelor estrogenice pentru utilizare intravaginală, care asigură o expunere sistemică la

estrogeni cu valori ce se mențin în intervalul considerat normal pentru perioada postmenopauză. Cu toate acestea, aceste riscuri trebuie avute în vedere în cazul utilizării pe termen lung sau al reluării utilizării acestui medicament.

Cancer mamar

Dovezile în ansamblu sugerează un risc crescut de cancer mamar la femeile care utilizează tratamentul combinat estrogen-progestativ și, eventual, de asemenea, TSH sistemică doar cu estrogen, risc dependent de durata administrării TSH. Riscul suplimentar devine evident în câțiva ani de utilizare, însă revine la nivelul inițial după câțiva ani (cel mult cinci) de la oprirea tratamentului.

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu cancer mamar activ sau în antecedente. La 52 de săptămâni, s-a raportat un caz de cancer mamar în rândul a 1196 de femei tratate cu doza de 6,5 mg, o valoare mai mică decât incidența observată în populația normală de vârstă similară.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este mult mai rar decât cancerul mamar.

Dovezile epidemiologice provenite de la o meta-analiză de amploare sugerează un risc ușor crescut la femeile care utilizează TSH estrogenică, riscul devenind evident în 5 ani de utilizare și diminuându-se în timp după încetarea tratamentului.

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu cancer ovarian activ sau în antecedente. S-a raportat un caz de cancer ovarian în rândul a 1196 de femei tratate cu doza de 6,5 mg, o valoare mai mare decât incidența observată în populația normală de vârstă similară. Trebuie remarcat că acest caz a precedat inițierea tratamentului și prezenta o mutație BRCA1.

Rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau [celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASCUS)] sau cu contexte clinice asociate mai grave. Cazuri de rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau, clasificate drept ASCUS sau leziuni scuamoase intraepiteliale de grad scăzut (LSIL) au fost raportate la femeile tratate cu doza de 6,5 mg (din categoria frecvente).

Tromboembolism venos

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu TVE activ sau în antecedente.

- TSH sistemică este asociată cu un risc de 1,3-3 ori mai mare de apariție a tromboembolismului venos (TEV), adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Probabilitatea de apariție a unui astfel de eveniment este mai mare în primul an de utilizare a TSH (vezi pct. 4.8).
- Pacientele cu status trombofilic cunoscut prezintă un risc crescut de TEV, iar TSH poate crește acest risc. Prin urmare, TSH este contraindicată la aceste paciente (vezi pct. 4.3).
- În general, factorii de risc recunoscuți pentru TEV includ utilizarea estrogenilor, vârsta înaintată, intervenții chirurgicale majore, imobilizarea prelungită, obezitatea ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sarcina/perioada post-partum, lupusul eritematos sistemic (LES) și cancerul. Nu există un consens cu privire la rolul posibil al varicelor în etiologia TEV.
Ca în cazul tuturor pacienților post-intervenție chirurgicală, trebuie luate în considerare măsuri de profilaxie pentru a preveni apariția TEV după intervențiile chirurgicale. Dacă urmează o imobilizare prelungită, în urma unei intervenții chirurgicale electivă, se recomandă întreruperea temporară a TSH cu 4 până la 6 săptămâni înaintea intervenției. Tratamentul nu trebuie reînceput înainte ca pacienta să își recapete complet mobilitatea.
- La femeile fără antecedente personale de TEV, însă cu o rudă de gradul întâi cu antecedente de tromboză la o vârstă tânără, se poate face un screening după o consiliere atentă cu privire la limitările acestuia (screeningul identifică numai o parte din defectele trombofilice).

TSH este contraindicată dacă este identificat un defect trombofilic care predispune la tromboză în rândul membrilor familiei sau dacă defectul este „sever” (de exemplu, deficit de antitrombină, deficit de proteină S sau deficit de proteină C sau o combinație de deficite).

- Femeile care urmează deja tratament cronic cu un anticoagulant necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc al utilizării TSH.
- Dacă TEV apare după inițierea terapiei, Intrarosa trebuie întrerupt. Paciente trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului când prezintă un potențial simptom tromboembolic (de exemplu, edem dureros la nivelul unui membru inferior, durere precordială acută, dispnee).

În timpul studiilor clinice s-a raportat câte un caz de embolie pulmonară în grupul de tratament cu doza de 6,5 mg și, respectiv, în grupul cu administrare de placebo.

Boală coronariană (BC)/Hipertensiune arterială

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu hipertensiune arterială necontrolată (valori ale tensiunii arteriale peste 140/90 mmHg) și boală cardiovasculară. În studiile clinice s-au raportat cazuri de hipertensiune arterială care s-au încadrat în categoria mai puțin frecvente și în ambele grupuri (6,5 mg prasteronă și placebo) au fost observate rate similare de incidență. În studiile clinice nu s-au raportat cazuri de boală coronariană.

Accident vascular cerebral ischemic

Monoterapia sistemică cu estrogen se asociază cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului de accident vascular cerebral ischemic. Riscul relativ nu se modifică în funcție de vârstă sau de intervalul de timp de la instalarea menopauzei. Cu toate acestea, având în vedere că între riscul inițial de accident vascular cerebral și vârstă există o corelație puternică, riscul global de accident vascular cerebral la femeile care utilizează TSH crește odată cu vârsta (vezi pct. 4.8).

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile cu tromboembolism arterial activ sau în antecedente. În studiile clinice nu s-au raportat cazuri de tromboembolism arterial.

Alte probleme asociate în asociere cu TSH

- Estrogenii pot determina retenție lichidiană, de aceea pacientele cu disfuncție cardiacă sau renală trebuie atent monitorizate.
- Femeile cu hipertrigliceridemie preexistentă trebuie monitorizate atent în timpul terapiei de substituție estrogenică sau al TSH, deoarece, în cazul tratamentului cu estrogeni în acest context clinic, au fost raportate cazuri rare de creștere importantă a concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor, care au dus la pancreatită.
- Estrogenii cresc cantitatea de globulină care leagă tiroxina (TBG), determinând creșterea valorilor hormonilor tiroidieni totali din circulație [măsurate prin iodul legat de proteine (PBI)], creșterea concentrațiilor de T4 (pe coloana cromatografică sau prin dozarea radioimunologică) sau a concentrațiilor de T3 (prin dozarea radioimunologică). Captarea pe rășini a T3 este scăzută, ceea ce reflectă creșterea TBG. Concentrațiile plasmatice de T4 și T3 libere nu sunt modificate. Alte proteine de legare pot avea valori serice crescute, și anume globulina care leagă hormonii corticosteroizi (CBG), globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG), determinând creșterea concentrațiilor corticosteroizilor și, respectiv, a steroizilor sexuali din circulație. Concentrațiile de hormoni liberi sau biologic activi nu sunt modificate. Valorile altor proteine plasmatice pot fi crescute (substratul angiotensinogen/renină, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).
- Utilizarea TSH nu ameliorează funcția cognitivă. Există unele dovezi privind creșterea riscului de demență probabilă la femeile care au început TSH cu estrogeni continuă, combinată sau în monoterapie, după vârsta de 65 ani.

În studiile clinice efectuate cu Intrarosa nu s-a observat niciuna dintre aceste situații.

Femeile cu infecție vaginală trebuie să urmeze tratament antimicrobian adecvat, înainte de a începe utilizarea Intrarosa.

Din cauza topirii bazei de grăsime solidă, care se adaugă creșterii așteptate a secrețiilor vaginale asociate tratamentului, pot apărea scurgeri vaginale, fără a necesita însă oprirea utilizării Intrarosa (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată utilizarea Intrarosa concomitent cu prezervative, diafragme sau cupole cervicale confecționate din latex, deoarece acestea se pot deteriora în urma contactului cu medicamentul.

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile tratate concomitent cu terapie hormonală TSH (cu estrogeni în monoterapie sau în combinație cu progestativ) sau terapie androgenică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă cu sistemică TSH (cu estrogeni în monoterapie sau combinație de estrogen-progestativ sau terapie androgenică) sau cu estrogeni cu administrare intravaginală nu a fost investigată și, de aceea, este nerecomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Intrarosa nu este indicat pentru utilizarea la femeile în pre-menopauză, femeile aflate la vârsta fertilă și, implicit, nici la gravide.

În cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu Intrarosa, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Nu există date provenite din utilizarea Intrarosa la femeile gravide.

Nu s-au efectuat studii la animale în ceea ce privește efectul asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alăptarea

Intrarosa este contraindicat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Intrarosa este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Intrarosa nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Secrețiile vaginale au fost reacția adversă observată cel mai frecvent. Aceasta este consecința topirii bazei de grăsime solidă utilizată ca vehicul pentru substanța activă, care se adaugă creșterii așteptate a secrețiilor vaginale asociată tratamentului. În cazul apariției secrețiilor vaginale, nu se impune oprirea utilizării Intrarosa (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în asociere cu administrarea de ovule care conțin prasteronă 6,5 mg înregistrate în studiile clinice sunt prezentate în tabelul 1 următor.

Tabelul 1: Reacția adversă observată la prasteron 6,5 mg ovule în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Secreții la nivelul locului de aplicare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau (mai ales ASCUS sau LGSIL)	Polipi de col uterin/uterini Noduli mamari (benigni)
Investigații diagnostice	Fluctuații ale greutății corporale	-

Riscul de cancer mamar

- A fost raportată o creștere de până la de 2 ori a riscului de cancer mamar diagnosticat în rândul femeilor care urmează terapie combinată cu estrogen-progestativ timp de mai mult de 5 ani.
- Orice creștere a riscului la utilizatoarele monoterapiei cu estrogen este substanțial mai redusă decât cea observată la utilizatoarele combinației estrogen-progestativ.
- Nivelul riscului este dependent de durata utilizării (vezi pct. 4.4).
- Sunt prezentate rezultatele celui mai amplu studiu randomizat, controlat cu placebo (studiul WHI) și ale celui mai amplu studiu epidemiologic (MWS).

Studiul Million Women Study – Risc suplimentar estimat de cancer mamar după utilizarea timp de 5 ani

Interval de vârstă (ani)	Cazuri suplimentare la 1000 de femei care nu utilizează TSH pe o perioadă de 5 ani*1	Risc relativ și ÎI 95%#	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani (ÎI 95%)
		TSH cu estrogen în monoterapie	
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Risc relativ global. Riscul relativ nu este constant, crescând pentru durate mai lungi de utilizare

Observație: Întrucât incidența de fond a cancerului mamar diferă între țările din Uniunea Europeană, numărul de cazuri suplimentare de cancer mamar se va modifica, de asemenea, proporțional.

Studiile WHI (SUA) – risc suplimentar de cancer mamar după utilizarea timp de 5 ani

Interval de vârstă (ani)	Incidența la 1000 de femei în grupul placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH pe o perioadă de 5 ani (ÎI 95%)
		Estrogeni equini conjugați în monoterapie	
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Cancer ovarian

Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie sau sub formă de combinație estrogen-progestativ a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului cancerului ovarian diagnosticat (vezi pct. 4.4).

O meta-analiză realizată pe baza a 52 de studii epidemiologice a raportat un risc crescut de cancer ovarian la femeile care utilizează TSH, comparativ cu cele care nu au utilizat niciodată TSH (RR 1,43; ÎI 95%, 1,31-1,56). În cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani, care au utilizat TSH timp de 5 ani, rezultatul a fost de aproximativ 1 caz suplimentar la 2000 de utilizatoare. Dintre femeile cu

1 *Preluate din ratele de incidență de referință din țările dezvoltate

2 *Studiul WHI la femei cu histerectomie, care nu a indicat o creștere a riscului de cancer mamar

vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani, care nu utilizează TSH, pe durata a 5 ani vor fi diagnosticate cu cancer ovarian aproximativ 2 femei din 2000.

Riscul de tromboembolism venos

TSH este asociată cu o creștere de 1,3-3 ori a riscului relativ de apariție a TEV, adică tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. Probabilitatea de apariție a unui astfel de eveniment este mai mare în primul an de utilizare a TSH (vezi pct. 4.4). Sunt prezentate rezultatele studiului WHI:

Studiile WHI – risc suplimentar de TEV pe durata a 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidență la 1000 de femei în grupul cu administrare de placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare de TSH
Estrogen în monoterapie orală*3			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Riscul de boală coronariană

- Riscul de boală coronariană este ușor crescut la utilizatoarele TSH cu combinația estrogen-progestativ, cu vârsta peste 60 de ani (vezi pct. 4.4).

Riscul de accident vascular cerebral ischemic

- Utilizarea monoterapiei cu estrogen și a terapiei cu estrogen-progestativ este asociată cu o creștere de până la 1,5 ori a riscului relativ de accident vascular cerebral ischemic. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic nu este crescut în timpul utilizării TSH.
- Acest risc relativ nu este dependent de vârstă sau de durata de utilizare, dar întrucât riscul inițial este puternic dependent de vârstă, riscul global de apariție a accidentului vascular cerebral la femeile care utilizează TSH va crește odată cu vârsta, vezi pct. 4.4.

Studiile WHI combinate – Risc suplimentar de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic*4 pe durata a 5 ani de utilizare

Interval de vârstă (ani)	Incidență la 1000 de femei în grupul cu administrare de placebo pe o perioadă de 5 ani	Risc relativ și ÎI 95%	Cazuri suplimentare la 1000 de utilizatoare a TSH pe o perioadă de 5 ani
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Au fost raportate și alte reacții adverse în asociere cu tratamentul cu estrogen/progestativ:

- Afecțiuni ale vezicii biliare.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem polimorf, eritem nodos, purpură vasculară.
- Probabilitate de apariție a demenței după vârsta de 65 de ani (vezi pct. 4.4).

³ *Studiu la femei cu histerectomie

⁴ *nu s-a făcut nicio diferențiere între accidentul vascular cerebral ischemic și accidentul vascular cerebral hemoragic

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, se recomandă spălături vaginale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, codul ATC: G03XX01.

Mecanism de acțiune

Intrarosa conține substanța activă prasteronă, de fapt dehidroepiandrosteronă (DHEA), identică din punct de vedere biochimic și biologic cu DHEA endogenă umană, un steroid precursor inactiv în sine, care este convertit la estrogeni și androgeni. Astfel, Intrarosa este diferit de preparatele estrogenice, deoarece eliberează și metaboliți androgenici.

Se observă o creștere mediată de estrogen a numărului de celule superficiale și intermediare și o scădere a numărului de celule parabazale la nivelul mucoasei vaginale. În plus, nivelul pH-ului vaginal a scăzut spre intervalul normal, permițând astfel proliferarea florei bacteriene normale.

Eficacitatea clinică

Răspunsuri fiziologice (parametri obiectivi)

Datele privind eficacitatea au fost obținute din două studii clinice pivot de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, efectuate în SUA și Canada (ERC-231/Trial 1 și ERC-238/Trial 2) care au înrolat femei aflate în postmenopauză cu vârsta între 40 și 80 de ani (vârsta medie = 58,6 ani în Studiul 1 și 59,5 ani în Studiul 2), cu atrofie vulvară și vaginală (AVV). La înrolare, femeile prezentau $\leq 5,0\%$ celule superficiale în frotiul vaginal, o valoare a pH-ului vaginal $> 5,0$ și au confirmat dispareunia (de la moderată la severă) drept cel mai deranjant simptom (cmDS) al AVV. După 12 săptămâni de tratament zilnic cu un ovul cu prasteronă 6,5 mg ($n=81$ în Studiul 1 și $n=325$ în Studiul 2), modificarea față de inițial, comparativ cu utilizarea placebo ($n=77$ în Studiul 1 și $n=157$ în Studiul 2), a demonstrat ameliorarea semnificativă în privința celor 3 criterii finale de evaluare principale comparativ cu placebo, în ambele studii, mai precis creșterea proporției de celule superficiale ($p<0,0001$), reducerea proporției de celule parabazale ($p<0,0001$) și scăderea valorii pH-ului vaginal ($p<0,0001$).

Simptome (parametri subiectivi)

Cel mai deranjant simptom (cmDS), dispareunia (criteriu final principal de evaluare), a fost evaluat la momentul inițial al studiului și la 12 săptămâni, intensitatea fiind apreciată după cum urmează: Absență=0, Ușoară=1, Moderată=2, Severă=3. Tabelul 2 prezintă modificarea medie a scorului pentru severitate a cmDS -dispareunie după 12 săptămâni cu testare statistică asociată pentru diferența, comparativ cu placebo, pentru Studiul 1 (ERC-231) și Studiul 2 (ERC-238).

Tabelul 2: Analiza principală a eficacității – Modificarea față de inițial la 12 săptămâni a celui mai deranjant simptom, dispareunia (populația în intenție de tratament; ultima observație extrapolată)

Studiu	Dispareunie		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Valoare p
Trialul 1	-1,27	-0,87	0,0132
Trialul 2	-1,42	-1,06	0,0002

Tabelul 3 prezintă proporția de subiecți care au raportat modificarea față de inițial a cmDS - dispareunie la 12 săptămâni. „Ameliorarea” a fost definită drept reducerea scorului pentru severitate ≥ 1 . „Remisiunea” a fost definită drept absența simptomelor sau simptomatologie de intensitate ușoară la 12 săptămâni. „Ameliorarea considerabilă” a fost stabilită numai în cazul pacientelor cu cmDS de intensitate de la moderată la severă la momentul inițial, care s-a modificat de la severă la ușoară sau de la severă sau moderată la absență.

Tabelul 3: Proporția de paciente cu ameliorare, remisiune sau ameliorare considerabilă a cmDS - dispareunie după 12 săptămâni de tratament cu Intrarosa, comparativ cu placebo (intenție de tratament, ultima observație extrapolată)

	Ameliorare		Remisiune		Ameliorare considerabilă	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Studiul 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%
Studiul 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%

Siguranță clinică

În afară de cele două studii clinice principale de fază III, cu durata de 12 săptămâni, datele privind siguranța utilizării Intrarosa au fost obținute în cadrul unui studiu de evaluare a siguranței necomparativ, cu protocol deschis, cu durata de un an.

În rândul femeilor tratate cu 6,5 mg prasteronă timp de 52 de săptămâni s-au raportat cazuri de cancer mamar și ovarian (vezi pct. 4.4).

Cazuri de rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau, clasificate fie ca prezență de ASCUS, fie ca LSIL au fost raportate ca frecvente în rândul femeilor tratate cu Intrarosa timp de 52 de săptămâni (vezi pct. 4.4).

Siguranța la nivel endometrial

Cele 389 de biopsii endometriale evaluabile la finalul studiului, efectuate după 52 de săptămâni de tratament cu Intrarosa nu au evidențiat anomalii histologice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Intrarosa la toate subgrupele de copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Prasterona administrată intravaginal este un precursor inactiv care pătrunde în celulele vaginale și este convertit la nivel intracelular în cantități mici, în funcție de natura celulei, în estrogen și androgen, în funcție de nivelul enzimelor exprimate în fiecare tip de celulă. Efectele benefice în privința simptomelor și semnelor de atrofie vulvară și vaginală sunt mediate de activarea receptorilor pentru estrogen și androgen de la nivel vaginal.

Într-un studiu efectuat la femei aflate în postmenopauză, administrarea o dată pe zi de Intrarosa ovule timp de 7 zile a determinat atingerea unei valori medii a $C_{\max}$ de prasteronă și a unei arii de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp corespunzătoare intervalului cuprins între 0 și 24 de ore ($ASC_{0-24 \text{ ore}}$) în ziua 7 de 4,4 ng/ml și, respectiv, de 56,2 ng oră/ml, valori semnificativ mai mari decât cele înregistrate în grupul cu administrare de placebo (Tabelul 4; Figura 1). Valorile $C_{\max}$ și $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ corespunzătoare metabolizilor testosteron și estradiol au fost de asemenea ușor mai mari în rândul femeilor tratate cu Intrarosa ovule, comparativ cu cele la care s-a administrat placebo, însă toate valorile s-au situat în intervalul de valori normale pentru femeile în postmenopauză ($< 10 \text{ pg estradiol/ml}$; $< 0,26 \text{ ng testosteron/ml}$), conform determinărilor prin teste validate bazate pe spectrometrie de masă, atât în cazul probelor din studiu cât și al valorilor de referință.

Tabelul 4: $C_{\max}$ și $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ corespunzătoare pentru prasteronă, testosteron și estradiol în ziua 7 după administrarea zilnică de placebo sau Intrarosa (valoare medie $\pm$ DS)

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

¹ : N=8

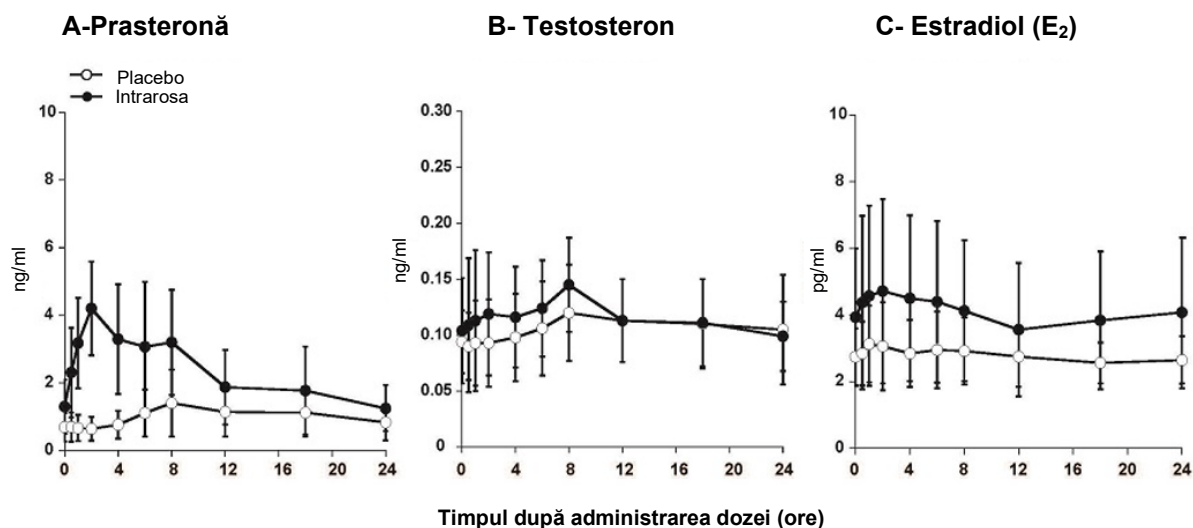


Figura 1: Concentrațiile plasmatice de prasteronă (A), testosteron (B) și estradiol (C) determinate pe durata unui interval de 24 de ore, în ziua 7, după administrarea zilnică de placebo sau Intrarosa (valoare medie $\pm$ DS)

Distribuție

Distribuția prasteronei administrate intravaginal (exogenă) este în principal locală, însă s-a observat o oarecare creștere a expunerii sistemice, în principal în ceea ce privește metabolizii, situată, cu toate acestea, în limitele intervalului de valori considerate normale.

Metabolizare

Prasterona exogenă este metabolizată în mod similar cu prasterona endogenă. Metabolizarea sistemică nu a fost investigată pentru acest mod de administrare.

Eliminare

Eliminarea sistemică nu a fost investigată specific pentru acest mod de administrare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un set standard de studii *in vitro* și *in vivo*, prasterona nu a evidențiat efecte mutagene sau clastogene.

Nu s-au realizat studii privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bază de grăsime solidă (adeps solidus)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C

A nu se congela

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister alcătuit dintr-un strat exterior din PVC și un strat intern din PEJD (polietilenă de joasă densitate).

Aplicator confecționat din PEHD și colorant (dioxid de titan) 1%.

28 ovule sunt ambalate într-o cutie cu 6 aplicatoare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1255/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Eurofins BioPharma Product Testing Leiden B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
OLANDA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAPS)**

Cerințele pentru depunerea RPAPS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ovul conține 6,5 mg de prasteronă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Bază de grăsime solidă (adeps solidus)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ovule

28 ovule și 6 aplicatoare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravaginală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1255/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Intrarosa

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteron.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Endoceutics

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ INTERN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intrarosa 6,5 mg ovule
prasteronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ovul conține prasteronă 6,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Bază de grăsime solidă (adeps solidus)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ovule
28 ovule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravaginală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1255/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Intrarosa 6,5 mg ovule prasteronă (prasteron.)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Intrarosa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Intrarosa
3. Cum să utilizați Intrarosa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Intrarosa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Intrarosa și pentru ce se utilizează

Intrarosa conține substanța activă prasteronă.

Pentru ce se utilizează Intrarosa

Intrarosa este utilizat pentru tratamentul femeilor aflate la postmenopauză care se confruntă cu simptome de la moderate la severe de atrofie la nivelul vulvei și vaginului. Este utilizat pentru ameliorarea simptomelor asociate menopauzei care se manifestă la nivelul vaginului, cum sunt uscăciunea sau iritația. Acestea sunt cauzate de o scădere a concentrațiilor de estrogen din organismul dumneavoastră. Această scădere se produce în mod natural după instalarea menopauzei.

Cum acționează Intrarosa

Prasterona ameliorează simptomele și semnele de atrofie vulvară și vaginală prin înlocuirea estrogenului produs, înainte de instalarea menopauzei, de ovarele femeilor. Se introduce în vagin, astfel încât hormonul este eliberat acolo unde acesta este necesar. Aceasta poate ameliora senzația de disconfort de la nivelul vaginului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Intrarosa

Utilizarea terapiei de substituție hormonală (TSH) se asociază cu riscuri de care trebuie să se țină cont atunci când se ia decizia de a începe sau de a continua să utilizați acest tip de tratament.

Experiența privind utilizarea tratamentului la femei la care menopauza se instalează devreme (din cauza unei probleme asociate funcției ovariene sau în urma unei intervenții chirurgicale) este limitată. Dacă în cazul dumneavoastră menopauza s-a instalat devreme, riscurile utilizării TSH pot fi diferite. Discutați cu medicul dumneavoastră.

Înainte de a începe (sau relua) TSH, medicul dumneavoastră vă va întreba despre antecedentele medicale ale familiei și ale dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate să vă efectueze o examinare fizică. Aceasta poate include o examinare a sânilor și/sau o examinare internă, după caz.

După începerea tratamentului cu Intrarosa trebuie să vă prezentați la medicul dumneavoastră pentru efectuarea unor controale regulate (cel puțin o dată la 6 luni). Cu ocazia acestor controale, discutați cu medicul dumneavoastră care sunt beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu Intrarosa.

Prezentați-vă pentru controale periodice ale sânilor, conform recomandării medicului dumneavoastră.

Nu utilizați Intrarosa

dacă vă aflați în oricare din următoarele situații. Dacă nu sunteți sigură cu privire la oricare dintre aspectele care urmează, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Intrarosa:

- Aveți sau ați avut în trecut **cancer de sân** sau dacă sunteți suspectă de cancer de sân;
- Aveți un tip de **cancer care este sensibil la prezența estrogenilor**, cum este cancerul mucoasei uterului (endometru) sau dacă sunteți suspectă de un astfel de cancer;
- Dacă aveți orice **sângerări vaginale inexplicabile**;
- Dacă prezentați o **îngroșare excesivă a mucoasei uterine** (hiperplazie endometrială) pentru care nu urmați tratament;
- Dacă aveți sau ați avut vreodată un cheag de sânge în vene (tromboză), cum ar fi la nivelul membrelor inferioare (tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (embolie pulmonară);
- Dacă aveți o tulburare de coagulare a sângelui (cum ar fi deficit de proteină C, deficit de proteină S sau deficit de antitrombină);
- Dacă aveți sau ați avut recent o boală cauzată de apariția unor cheaguri de sânge în artere, cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală;
- Dacă aveți sau ați avut vreodată o **boală de ficat**, iar rezultatele testelor de evaluare a funcției ficatului nu au revenit la valori normale;
- Dacă aveți o boală rară a sângelui numită „porfirie” care se transmite ereditar (este moștenită);
- Dacă sunteți **alergică** la **prasteronă** sau la oricare dintre celelalte componente ale acest medicament (enumerate la pct. 6 „Conținutul ambalajului și alte informații”).

Dacă oricare dintre afecțiunile de mai sus apare pentru prima dată în timpul utilizării Intrarosa, întrerupeți imediat utilizarea medicamentului și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Când să aveți grijă deosebită în timpul tratamentului cu Intrarosa

Spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul, dacă ați avut vreodată oricare dintre problemele următoare, deoarece acestea pot reveni sau se pot agrava pe durata tratamentului cu Intrarosa. În caz afirmativ, trebuie să mergeți mai des la medicul dumneavoastră pentru controale:

- fibroame în uter;
- creștere a mucoasei uterine în afara uterului (endometrioza) sau antecedente de creștere excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială);
- risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge (vezi „Cheaguri de sânge în vene [tromboză]”);
- risc crescut de apariție a unui cancer sensibil la estrogen (de exemplu, dacă mama, sora sau bunica a avut cancer de sân);
- tensiune arterială mare;
- o boală a ficatului, cum ar fi o tumoră hepatică benignă;
- diabet zaharat;
- calculi în interiorul vezicii biliare;
- migrene sau dureri de cap (severe);
- o boală a sistemului imunitar care afectează mai multe organe din organism (lupus eritematos sistemic, LES);
- epilepsie;
- astm bronșic;

- o boală care afectează timpanul și auzul (otoscleroză);
- o concentrație foarte mare a grăsimilor din sânge (trigliceride);
- retenție de lichide, din cauza problemelor cu inima sau rinichii.

Încetați să utilizați Intrarosa și adresați-vă imediat unui medic

Dacă observați oricare dintre următoarele situații atunci când utilizați TSH:

- oricare dintre afecțiunile menționate la pct. „NU utilizați Intrarosa”;
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter). Acestea pot fi semnele unei boli de ficat;
- dacă rămâneți gravidă;
- o creștere considerabilă a valorilor tensiunii arteriale (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețală);
- dureri de cap asemănătoare migrenei, care apar pentru prima dată;
- dacă observați semne ale prezenței unui cheag de sânge, cum sunt:
 - umflare dureroasă și înroșire a picioarelor;
 - durere bruscă în piept;
 - dificultăți la respirație.

Pentru mai multe informații, citiți secțiunea „Cheaguri de sânge în vene (tromboză)”

Observație: Intrarosa nu este un contraceptiv. Dacă au trecut mai puțin de 12 luni de la ultima menstruație sau dacă aveți vârsta sub 50 de ani, este posibil să fie necesar să folosiți în continuare metode suplimentare de contracepție, pentru a preveni apariția unei sarcini. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru sfaturi.

TSH și cancerul

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile care au cancer sau care au avut cancer în trecut.

Îngroșare excesivă a mucoasei uterine (hiperplazie endometrială) și cancer al mucoasei uterine (cancer endometrial)

Administrarea TSH sub formă de comprimate numai cu estrogen, pentru o perioadă lungă de timp, poate crește riscul de apariție a cancerului mucoasei uterine (de endometru). Intrarosa nu are efect de stimulare a endometrului, așa cum indică atrofia mucoasei uterine în cazul tuturor femeilor tratate cu Intrarosa timp de un an în cadrul studiilor clinice.

Nu se cunoaște dacă există un risc în cazul utilizării pe termen lung a tratamentului cu Intrarosa (mai mult de un an). Cu toate acestea, s-a demonstrat că nivelul de absorbție a Intrarosa în sânge este foarte redus, prin urmare nu este necesară adăugarea unui progestativ.

De obicei, dacă aveți sângerări neregulate în afara ciclului sau pătare a lenjeriei, nu trebuie să vă îngrijorați, însă trebuie să vă faceți o programare la medic. Acestea ar putea fi un semn că endometrul dumneavoastră s-a îngroșat.

Următoarele riscuri sunt aplicabile medicamentelor utilizate ca TSH care ajung în circulația sângelui. Totuși, Intrarosa este destinat tratamentului local, la nivelul vaginului, iar absorbția în sânge este foarte redusă. Probabilitatea ca afecțiunile prezentate în continuare să se agraveze sau să revină în timpul tratamentului cu Intrarosa este mică, însă trebuie să vă prezentați la medicul dumneavoastră în cazul în care aveți îngrijorări.

Cancer de sân

Dovezile sugerează că administrarea TSH sub forma combinației estrogen-progestativ și, posibil, a monoterapiei cu estrogen crește riscul de cancer de sân. Riscul suplimentar depinde de durata de administrare a TSH. Riscul suplimentar devine evident în decurs de câțiva ani. Totuși, acesta revine la normal la câțiva ani (cel mult 5) după oprirea tratamentului.

Examinați-vă sânii în mod regulat. Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care constatați modificări cum ar fi:

- neregularități ale pielii;
- modificări la nivelul mameloanelor;

- orice umflătură pe care o puteți vedea sau simți.

În plus, se recomandă să vă înscrieți în programele de testare prin mamografie care sunt disponibile pentru dumneavoastră.

Cancer ovarian

Cancerul ovarian este rar – mult mai rar decât cancerul de sân. Utilizarea TSH cu estrogen în monoterapie a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de cancer ovarian.

Riscul de cancer ovarian variază în funcție de vârstă. De exemplu, în rândul femeilor cu vârstă cuprinsă între 50 și 54 de ani care nu utilizează TSH, într-o perioadă de 5 ani, vor fi diagnosticate cu cancer ovarian în jur de 2 femei din 2000. În rândul femeilor care au utilizat TSH timp de 5 ani, vor exista în jur de 3 cazuri pentru un număr de 2000 de utilizatoare (adică aproximativ 1 caz suplimentar).

În rândul femeilor tratate cu 6,5 mg prasteronă timp de 52 de săptămâni s-au raportat cazuri rare de cancer de sân și ovarian.

Efectul TSH asupra inimii și circulației sângelui

Nu a fost investigată utilizarea Intrarosa la femeile care au avut afecțiuni tromboembolice, valori crescute ale tensiunii arteriale neținute sub control sau boli de inimă.

Cheaguri de sânge în vene (tromboză)

Riscul de formare a cheagurilor de sânge în vene este de aproximativ 1,3 până la de 3 ori mai mare la utilizatoarele de TSH, decât la femeile care nu utilizează TSH, în special pe parcursul primului an de administrare.

Apariția cheagurilor de sânge poate fi gravă, iar dacă unul ajunge în plămâni, poate cauza dureri în piept, senzație de lipsă de aer, leșin sau chiar deces.

Sunteți mult mai predispuși la formarea unui cheag de sânge în vene pe măsură ce avansați în vârstă și dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră:

- nu puteți merge pe jos mult timp, din cauza unei intervenții chirurgicale majore, a unei vătămări sau afecțiuni (vezi și pct. 3, Dacă este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală);
- aveți o valoare foarte mare a greutateii corporale (valoare a indicelui de masă corporală $>30 \text{ kg/m}^2$);
- aveți orice probleme de coagulare a sângelui, care necesită tratament pe termen lung cu un medicament utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge;
- dacă oricare dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut vreodată un cheag de sânge la nivelul membrelor inferioare, al plămânilor sau al unui alt organ;
- aveți lupus eritematos sistemic (LES);
- aveți cancer.

Pentru semnele care indică apariția cheagurilor de sânge, vezi „Încetați să mai luați Intrarosa și adresați-vă imediat unui medic”.

În studiile clinice, nu s-au observat cazuri de tromboză venoasă profundă în condițiile utilizării intravaginale de prasteronă, existând un caz de embolie pulmonară ceea ce corespunde unei valori mai mici a incidenței pentru Intrarosa, comparativ cu utilizarea de placebo.

Comparație

Analizând femeile în jurul vârstei de 50 de ani care nu utilizează TSH, se preconizează că, în medie, pe parcursul unei perioade de 5 ani, la 4 până la 7 femei din 1000 vor apărea cheaguri de sânge la nivelul unei vene.

Boli de inimă (infarct miocardic) / valori mari ale tensiunii arteriale

În cazul femeilor tratate numai cu estrogen riscul de apariție a unei boli de inimă nu este crescut.

Accident vascular cerebral

Riscul de apariție a accidentului vascular cerebral este de aproximativ 1,5 ori mai mare la utilizatoarele TSH, decât la femeile care nu utilizează TSH. Numărul suplimentar de cazuri de accident vascular cerebral din cauza utilizării TSH va crește odată cu vârsta. În studiile clinice efectuate cu Intrarosa nu s-a observat niciun caz de accident vascular cerebral.

Comparație

Analizând femeile în jurul vârstei de 50 de ani care nu utilizează TSH, se preconizează că, în medie, pe parcursul unei perioade de 5 ani, 8 femei din 1000 vor avea un accident vascular cerebral. În rândul femeilor în jurul vârstei de 50 de ani care utilizează TSH, vor exista 11 cazuri la 1000 de utilizatoare, pe parcursul a 5 ani (adică 3 cazuri suplimentare).

Alte afecțiuni

- TSH nu va preveni pierderea memoriei. Există o serie de dovezi privind un risc crescut de pierdere a memoriei la femeile care au început să utilizeze TSH după vârsta de 65 de ani. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru sfaturi;
- Este posibil să apară scurgeri vaginale din cauza topirii „bazei de grăsime solidă”, care se adaugă creșterii secrețiilor vaginale asociate tratamentului. În cazul apariției secrețiilor vaginale, nu este necesară oprirea utilizării Intrarosa.
- Intrarosa poate deteriora prezervativele, diafragmele și cupolele cervicale confecționate din latex.
- Dacă aveți o infecție vaginală veți avea nevoie de tratament cu antibiotice înainte de a începe utilizarea Intrarosa.

Copii și adolescenți

Intrarosa se utilizează numai la femei adulte.

Intrarosa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu există date privind eficacitatea și siguranța utilizării la femei tratate în prezent cu terapie hormonală cum ar fi: androgeni, TSH (numai cu estrogen sau cu estrogen în combinație cu progestative).

Utilizarea Intrarosa în același timp cu TSH (numai cu estrogeni sau combinație de estrogen-progestativ sau terapie androgenică) sau cu estrogeni cu administrare intravaginală nu este recomandată.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina și alăptarea

Intrarosa este destinat pentru utilizare numai la femeile în postmenopauză. Dacă rămâneți gravidă, opriți utilizarea Intrarosa și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Fertilitatea

Intrarosa nu este destinat utilizării la femei care pot rămâne gravide. Nu se știe dacă acest medicament afectează fertilitatea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Intrarosa nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Intrarosa

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură. Medicul dumneavoastră va încerca să vă prescrie cea mai mică doză pentru tratamentul simptomelor, pe un interval cât mai scurt posibil. Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care considerați că doza este prea puternică sau insuficientă.

Cât de mult să utilizați

Se utilizează un ovul, o dată pe zi, seara la culcare.

Cum să utilizați

Introduceți ovulul în vagin cu degetul sau cu ajutorul aplicatorului furnizat în ambalaj.

Înainte de utilizarea medicamentului, citiți cu atenție instrucțiunile privind modul de utilizare a Intrarosa care se regăsesc la finalul acestui prospect.

Cât timp să utilizați

După ce începeți utilizarea, mergeți la medicul dumneavoastră la interval de cel puțin 6 luni, pentru a vedea dacă este necesar să continuați utilizarea Intrarosa.

Dacă utilizați mai mult Intrarosa decât trebuie

Se recomandă spălături vaginale.

Dacă uitați să utilizați Intrarosa

Dacă uitați să vă administrați un ovul, introduceți-l imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă au rămas mai puțin de 8 ore până la următoarea administrare, nu mai administrați ovulul uitat.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă este necesar să vi se efectueze o intervenție chirurgicală

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, spuneți chirurgului că utilizați Intrarosa. Este posibil să fie necesar să opriți utilizarea Intrarosa cu aproximativ 4 - 6 săptămâni înainte de efectuarea intervenției chirurgicale, pentru a reduce riscul de apariție a cheagurilor de sânge (vezi pct. 2, Cheaguri de sânge în vene [tromboză]). Întrebați-l pe medicul dumneavoastră când puteți reîncepe utilizarea Intrarosa.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele boli sunt raportate mai des la femeile care utilizează medicamente din cadrul TSH, care ajung în sânge, comparativ cu cele care nu utilizează TSH. Aceste riscuri se aplică în măsură mai mică tratamentelor cu estrogen utilizate la nivelul vaginului:

- cancer de sân;
- cancer ovarian;
- cheaguri de sânge în venele de la nivelul membrelor inferioare și al plămânilor (tromboembolism venos);

- accident vascular cerebral;
- pierdere probabilă de memorie, dacă TSH este inițiată după vârsta de 65 de ani.

Pentru mai multe informații privind aceste reacții adverse, vezi pct. 2.

Secrețiile vaginale au fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în studiile clinice. Aceasta este consecința topirii bazei de grăsime solidă din compoziția ovulului, care se adaugă creșterii așteptate a secrețiilor vaginale asociate tratamentului. În cazul apariției secrețiilor vaginale, nu este necesară oprirea utilizării Intrarosa.

Au mai fost raportate următoarele reacții adverse:

- frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): rezultate anormale ale testului Babeș-Papanicolau (mai ales ASCUS sau LGSIL), oscilații ale greutății corporale (fie creștere, fie scădere în greutate);
- mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): polipi de col uterin sau polipi uterini benigni, noduli benigni la nivelul sânului.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru TSH care conține estrogeni, însă nu și în cazul utilizării Intrarosa în cadrul studiilor clinice:

- afecțiuni ale vezicii biliare
- diferite afecțiuni ale pielii:
 - modificări ale culorii pielii, în special la nivelul feței sau gâtului, cunoscute ca „pete de sarcină” (cloasmă);
 - noduli dureroși roșiatici la nivelul pielii (eritem nodos);
 - erupție trecătoare la nivelul pielii, cu leziuni în formă de țintă de culoare roșie sau ulceratii (eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Intrarosa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării înscrisă pe cutie și pe blistere, după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Intrarosa

- Substanța activă este prasteronă. Fiecare ovul conține prasteronă 6,5 mg.
- Celălalt component este grăsimea solidă (Bază de grăsime solidă (adeps solidus)).

Cum arată Intrarosa și conținutul ambalajului

Intrarosa se prezintă sub formă de ovule de culoare de la albă până la aproape albă, cu formă alungită, cu lungimea de aproximativ 28 mm și diametrul de 9 mm la capătul cel mai lat.

Aplicatorul este confecționat din PEJD (polietilenă de joasă densitate) și 1% colorant (dioxid de titan).

Este ambalat în cutii cu blistere care conțin 28 de ovule și 6 aplicatoare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

Eurofins BioPharma Product Testing Leiden B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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, Slovenská republika

Theramex Ireland Limited

Tel/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni privind utilizarea Intrarosa

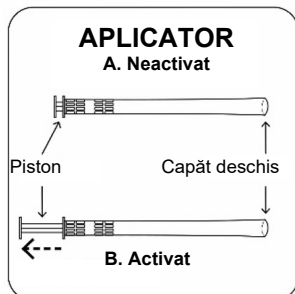
Cum utilizez Intrarosa

- Introduceți, cu ajutorul aplicatorului sau al degetului, un ovul cu prasteronă în vagin, o dată pe zi, seara înainte de culcare.

Înainte de a începe

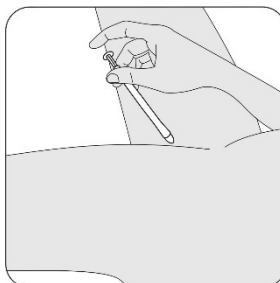
- Urinați și spălați-vă pe mâini înainte de a manevra ovulul și aplicatorul.
- Scoateți un ovul ambalat din blisterul cu 7 ovule.

A. Folosirea aplicatorului



ETAPA 1

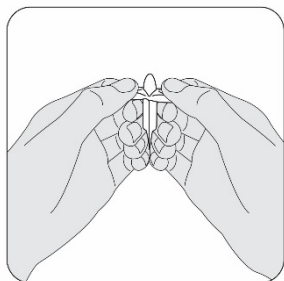
- 1A. Scoateți 1 aplicator din cutie.
- 1B. Pentru a activa aplicatorul, trageți de piston până la capăt. Înainte de utilizare, aplicatorul trebuie activat. Puneți aplicatorul pe o suprafață curată.



ETAPA 5

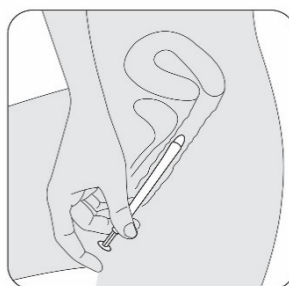
- Alegeți poziția pe care o considerați cea mai confortabilă pentru introducerea ovulului.

5a. În poziția culcat

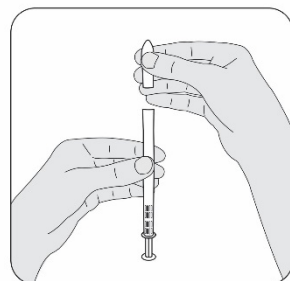


ETAPA 2

- Distanțați încet marginile din plastic în relief ale ambalajului ovulului, ținând în continuare ovulul între degete.
- Scoate cu atenție ovulul din învelișul din plastic.
- Dacă scăpați ovulul pe o suprafață murdară, utilizați un alt ovul.

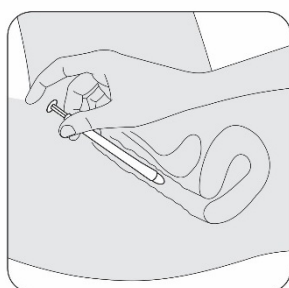


5b. În poziția în picioare



ETAPA 3

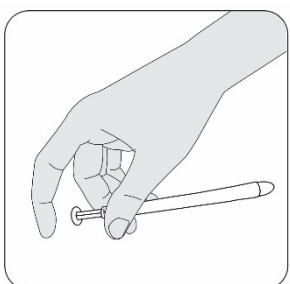
- Fixați capătul plat al ovulului în capătul deschis al aplicatorului activat, conform imaginii. Acum puteți introduce ovulul în vagin.



ETAPA 6

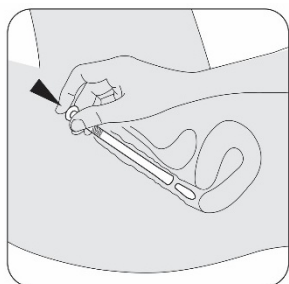
- Introduceți profund în vagin capătul aplicatorului pe care se află ovulul, atât cât pătrunde, fără a crea disconfort.

Nu forțați.



ETAPA 4

- Țineți aplicatorul între degetul mare și cel mijlociu.
- Cu degetul arătător apăsați pe pistonul aplicatorului, după introducerea acestuia în vagin.



ETAPA 7

- Apăsați pistonul aplicatorului cu degetul arătător, pentru a elibera ovulul.
- Scoateți aplicatorul. Spălați-l sau aruncați-l după utilizarea timp de o săptămână (sunt furnizate două aplicatoare suplimentare).
- Pentru curățarea aplicatorului:
 - Dezasamblați-l;
 - Clătiți cele 2 piese sub apă timp de 30 de secunde;
 - Ștergeți cu un prosop de hârtie și reasamblați.Păstrați într-un loc curat.

B. Folosirea degetului

Urmați instrucțiunile de la etapa 2, apoi introduceți ovulul în vagin cu degetul, cât de profund se poate, fără a produce disconfort. **Nu forțați.**
