

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Intrarosa 6,5 mg globulka

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Globulka

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u kobiet w podeszłym wieku.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dopochwowe

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

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

Jeśli używa się aplikatora, należy wykonać następujące czynności:

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Badania lekarskie / kontrola

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Intrarosa należy zebrać pełny wywiad lekarski i rodzinny. Należy przeprowadzić badanie przedmiotowe (włącznie z badaniem piersi i badaniem ginekologicznym) ukierunkowane na podstawie danych z wywiadu i przeciwwskazań oraz z uwzględnieniem specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu, według decyzji lekarza prowadzącego. W trakcie leczenia zaleca się okresowe kontrole, których częstość i charakter należy dostosować indywidualnie do potrzeb kobiety. Kobiety należy pouczyć, jakie zmiany w piersiach powinny zgłaszać lekarzowi lub pielęgniarce (patrz „Rak piersi” poniżej). Badania diagnostyczne, w tym badania cytologiczne i pomiar ciśnienia krwi, należy wykonywać zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami postępowania dotyczącymi badań przesiewowych, zmodyfikowanymi w zależności od potrzeb klinicznych pacjentki.

Zmiany stanu zdrowia wymagające nadzoru

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

Powody natychmiastowego przerwania leczenia

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

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

Rozrost endometrium i rak endometrium

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

ostrożność podczas stosowania tego produktu u kobiet po operacji usunięcia macicy z powodu endometriozy, zwłaszcza jeśli stwierdza się u nich resztkową endometriozę, ponieważ nie przeprowadzono badań prasteronu podawanego dopochwowo u kobiet z endometriozą.

Prasteron jest metabolizowany do związków estrogenowych. Opisane niżej zagrożenia mają związek z ogólnoustrojową hormonalną terapią zastępczą (HTZ) i w mniejszym stopniu dotyczą produktów zawierających estrogeny przeznaczonych do podania dopochwowego, w przypadku których ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny utrzymuje się w zakresie prawidłowych wartości pomenopauzalnych. Należy je jednak wziąć pod uwagę w razie długotrwałego lub wielokrotnego stosowania tego produktu.

Rak piersi

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

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

Rak jajnika

Rak jajnika występuje znacznie rzadziej niż rak piersi.

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

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

Nieprawidłowy wynik cytologii

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

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

nowotworowe. Nie uzgodniono stanowiska w sprawie potencjalnej roli żyłaków w etiologii żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

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

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

Choroba niedokrwienna serca/nadciśnienie tętnicze

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

Udar niedokrwienny

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

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

Inne zaburzenia obserwowane podczas stosowania HTZ

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Intrarosa nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Produkt leczniczy Intrarosa nie jest wskazany u kobiet płodnych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Ryzyko raka piersi

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

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

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

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

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

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

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

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

Rak jajnika

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

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

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

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

Badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej po 5 latach stosowania

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

Ryzyko choroby niedokrwiennej serca

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

Ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu

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

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

3 *Badanie z udziałem kobiet bez macicy

Badania WHI łącznie – dodatkowe ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu⁴ po 5 latach stosowania

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się irygacje pochwy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź fizjologiczna (miernik obiektywny)

Dane dotyczące skuteczności pochodzą z dwóch prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie wieloośrodkowych, randomizowanych, kluczowych badań fazy III z podwójnie ślepią próbą i grupą kontrolną placebo (Badanie 1 ERC-231 i Badanie 2 ERC-238), w których uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku od 40 do 80 lat (średni wiek = 58,6 roku w Badaniu 1 oraz 59,5 roku w Badaniu 2) z atrofią sromu i pochwy. W punkcie wyjścia u kobiet stwierdzono $\leq 5,0\%$ komórek warstwy powierzchniowej w wymazie z pochwy, wartość pH w pochwie $> 5,0$ oraz bolesne współżycie

⁴ *nie różnicowano udaru niedokrwiennego i krwotocznego

pliciowe (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) określane przez pacjentki jako najbardziej dokuczliwy objaw atrofii sromu i pochwy. Po 12 tygodniach codziennego stosowania globulek z prasteronem w dawce 6,5 mg (n=81 w Badaniu 1 i n=325 w Badaniu 2) w obydwu badaniach wykazano w porównaniu z placebo (n=77 w Badaniu 1 i n=157 w Badaniu 2) istotną poprawę w stosunku do stanu wyjściowego 3 równoważnych-podstawowych punktów końcowych, a mianowicie zwiększenie odsetka komórek warstwy powierzchniowej (p<0,0001), zmniejszenie odsetka komórek warstwy przypodstawnej (p<0,0001) i zmniejszenie wartości pH pochwy (p<0,0001).

Objawy (miernik subiektywny)

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

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

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

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

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

	Poprawa		Złagodzenie		Znaczną poprawa	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Badanie 1 (Intrarosa: n= 81) (Placebo: n= 77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Badanie 2 (Intrarosa: n= 325) (Placebo: n= 157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Bezpieczeństwo kliniczne

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

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

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

Bezpieczeństwo dla endometrium

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

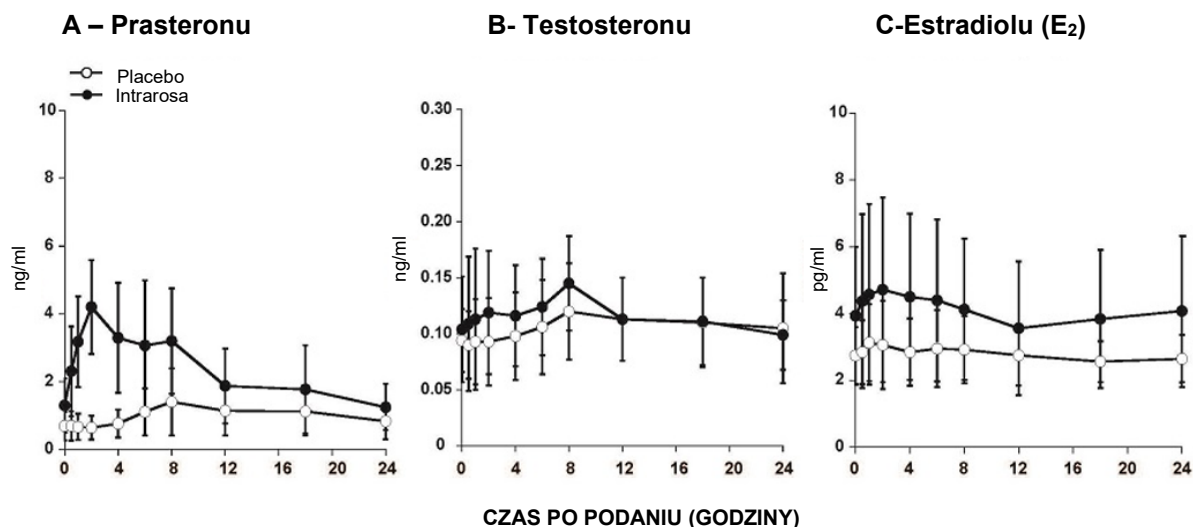
Prasteron podawany dopochwowo jest nieaktywnym prekursorem, który wnika do komórek pochwy, gdzie przekształcany jest w swoiste dla komórek niewielkie ilości estrogenów i androgenów, zależnie od poziomu enzymów w komórkach każdego rodzaju. Korzystny wpływ na przedmiotowe i podmiotowe objawy atrofii sromu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

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

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

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

¹: N=8



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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tłuszcz stały (adeps solidus)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C

Nie zamrażać

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

28 globulek zapakowanych w pudełko tekturowe z 6 aplikatorami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruksela
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1255/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lipca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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