

# PRZEGLĄD MENOPAUZALNY

M E N O P A U S E R E V I E W



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa  
Menopauzy i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa  
Ginekologii Estetycznej i Rekonstrukcyjnej  
na temat produktu leczniczego Intrarosa®

Małgorzata Bińkowska, Tomasz Paszkowski, Violetta Skrzypulec-Plinta,  
Maciej Wilczak, Wojciech Zgliczyński



**Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy  
i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologii Estetycznej  
i Rekonstrukcyjnej na temat produktu leczniczego Intrarosa®**

Małgorzata Bińkowska, Tomasz Paszkowski, Violetta Skrzypulec-Plinta,  
Maciej Wilczak, Wojciech Zgliczyński



# Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologii Estetycznej i Rekonstrukcyjnej na temat produktu leczniczego Intrarosa®

Małgorzata Bińkowska<sup>1</sup>, Tomasz Paszkowski<sup>2</sup>, Violetta Skrzypulec-Plinta<sup>3</sup>, Maciej Wilczak<sup>4</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>2</sup> III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>5</sup> Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Tłumaczenie artykułu: Bińkowska M, Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Wilczak M, Zgliczyński W. Position Statement by Experts of the Polish Menopause and Andropause Society, and the Polish Society of Aesthetic and Reconstructive Gynaecology on the medicinal product Intrarosa®. *Menopause Rev* 2019; 18(3): 127–132. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2019.90113>

## Wstęp

Zespół objawów towarzyszących menopauzie w zakresie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka układu moczowego występuje we współczesnej literaturze przedmiotu pod nazwą atrofii urogenitalnej (*urogenital atrophy* – UGA) lub atrofii pochwy/sromu (*vulvovaginal atrophy* – VVA) [1]. W 2014 r. zespół ekspertów dwóch stowarzyszeń naukowych – *The North American Menopause Society* (NAMS) oraz *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) – zaproponował nową terminologię pomenopauzalnych zmian atroficznych, wprowadzając w miejsce VVA i UGA pojęcie: zespół urogenitalny okresu menopauzy (*genitourinary syndrome of menopause* – GSM) [2]. Głównym motywem tej zmiany było przekonanie, że ów zespół wymaga bardziej holistycznego podejścia terapeutycznego wykraczającego poza zakres zainteresowania wyłącznie ginekologów i urologów. W tabeli 1 zestawiono zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe objawy GSM.

Rozpoznanie GSM opiera się głównie na wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym, w ramach którego najważniejsze jest ginekologiczne badanie we wziernikach. Za wyniki badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie GSM uznaje się:

- pH treści pochwowej > 5,
- wzrost liczby komórek przypodstawnych,

**Tabela 1.** Zespół urogenitalny okresu menopauzy (GSM) – objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawy podmiotowe
suchość pochwy/sromu
niewystarczająca lubrykacja podczas aktywności seksualnej
dyskomfort lub ból podczas aktywności seksualnej
krwawienie po stosunku
zmniejszenie podniecenia, pożądania seksualnego i orgazmu
podrażnienie/pieczenie/świąd pochwy lub sromu
objawy dyzuryczne
częstomocz/parcia naglące
Objawy przedmiotowe
zmniejszenie nawilżenia pochwy
zmniejszenie elastyczności pochwy
zanik warg sromowych mniejszych
rumień/bladość
zanik fałdów pochwy
podatność na urazy/pęknięcia/szczeliny
wynicowanie lub wypadanie cewki moczowej
zanik resztek błony dziewiczej
wyniosłość ujścia zewnętrznego cewki moczowej
stenoza/retrakcja wejścia do pochwy
nawracające infekcje dróg moczowych

Adres do korespondencji:

Prof. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Polska, e-mail: [tomasz.paszkowski@am.lublin.pl](mailto:tomasz.paszkowski@am.lublin.pl)

- zmniejszenie liczby komórek powierzchniowych w MI (*maturation index*).

Wspólną cechą objawów składających się na GSM jest ich związek przyczynowo-skutkowy z zależnym od wieku zmniejszeniem zarówno obwodowego, jak i miejscowego stężenia steroidów płciowych, szczególnie estrogenów i androgenów [3–5].

Androgeny i estrogeny wywierają osobny, jak również synergistyczny wpływ na morfologię i funkcję pochwy. Najważniejsze kierunki oddziaływania estrogenów w obrębie pochwy dotyczą ich wpływu na jej elastyczność oraz pH. Wpływ androgenów dotyczy głównie takich elementów fizjologii pochwy, jak jej unerwienie oraz kurczliwość jej ścian. Wspólny androgenowy i estrogenowy obszar działania dotyczy budowy i funkcji blaszki włóściwej i mięśniówki ścian pochwy, a także jej perfuzji naczyniowej [3, 4, 6].

Szerokie spektrum objawów towarzyszących GSM wynika ze szczególnie dużej gęstości receptorów estrogenowych i androgenowych w obrębie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka dróg moczowych. Zmianom spowodowanym niedoborami hormonalnymi towarzyszą: obniżenie zawartości kolagenu i elastyny w tkankach, ścieńczenie nabłonka w rezultacie zaniku warstwy powierzchniowej, dysfunkcja komórek mięśni gładkich, a także wzrost gęstości tkanki łącznej. Konsekwencją powyższych zmian jest zwiększona podatność na urazy i dyskomfort podczas współżycia płciowego oraz zmiany flory bakteryjnej pochwy, z których najważniejszą jest niedobór bakterii pałeczek kwasu mlekowego. Opisany łańcuch etiopatogenetyczny skutkuje zespołem objawów, których doświadcza ok. 50% kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym – z czego wynika, że problemem tym dotkniętych jest od 2 do 3 milionów kobiet w Polsce [2, 5].

Częstość występowania objawów suchości pochwy zwiększa się w relacji do statusu menopauzalnego – we wczesnej perimenopauzie wynosi średnio 4%, rok po menopauzie zwiększa się do 25% i osiąga 47% trzy lata po menopauzie. U ok. 64% kobiet po menopauzie występuje dyspareunia, której towarzyszy spadek libido prowadzący w konsekwencji do unikania współżycia płciowego. Rezultatem pomenopauzalnych zmian atroficznych są również objawy dotyczące układu moczowego: nietrzymanie moczu (15–35%), nawracające infekcje dróg moczowych (17%) oraz nieznamienne bakterie (20%) [5, 7].

W porównaniu z kobietami bez GSM u pacjentek z objawami urogenitalnego zespołu okresu menopauzy jakość życia (*quality of life* – QoL) ulega znacznemu obniżeniu w takich aspektach, jak: mobilność, dobrostan emocjonalny, funkcjonowanie seksualne oraz samoocena. Stopień pogorszenia QoL przez objawy GSM jest porównywalny z wpływem na QoL takich chorób przewlekłych, jak zapalenie stawów, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma czy zespół jelita drażliwego [5, 7].

Pomimo ogromnego rozpowszechnienia objawów urogenitalnej atrofii pomenopauzalnej oraz ich dewastującego wpływu na jakość życia zaskakująco rzadko problem ten jest przedmiotem interwencji lekarskiej. Na ten fenomen składa się wiele czynników: tylko 4% pacjentek wie, że te objawy są usuwalne, zaledwie co czwarta kobieta cierpiąca z ich powodu zgłasza ten problem swojemu lekarzowi, a tylko 13% lekarzy podejmuje w rozmowie z pacjentką po menopauzie temat atrofii urogenitalnej [5, 7].

Leczenie GSM oparte wyłącznie na miejscowym podawaniu estrogenów lub substancji nawilżających/lubrykujących w wielu przypadkach nie przynosi zadowalającego rezultatu. Ponad 65% kobiet jest niezadowolonych z zastosowanej terapii miejscowej GSM [8]. Od wielu lat poszukuje się zatem nowych metod leczenia GSM uwzględniających zarówno skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa terapii. W tym kontekście znaczącym przełomem było wprowadzenie na rynek pierwszego preparatu dopochwowego zawierającego dehydroepiandrosteron (DHEA, prasteron) – produktu leczniczego Intrarosa®. Głównym wyróżnikiem zastosowania prasteronu w terapii miejscowej GSM jest intrakrynnie działanie DHEA.

W przeciwieństwie do estrogenów, które są wydzielane do krwi jako aktywne hormony, endogenne DHEA jest produkowany przez nadnercza (a także gonady i mózg) i wydzielany jako nieaktywny prekursor. Nieaktywny DHEA jest przekształcany wewnątrzkomórkowo do aktywnych hormonów, które wywierają komórkowo specyficzne działanie. Ilość aktywnych hormonów wytwarzanych w komórce odpowiada specyficznym potrzebom danej komórki. Endokrynnym mechanizmem działania estrogenów i androgenów polega na ich systemowym oddziaływaniu oraz na tym, że interakcja hormon–receptor nie jest limitowana. W przypadku intrakrynnego mechanizmu działania każda komórka kontroluje swoją ekspozycję na estrogeny i androgeny za pomocą ponad 30 enzymów, które katalizują syntezę i inaktywację estrogenów oraz androgenów w stopniu zależnym od potrzeb danej komórki. W terapeutycznym zastosowaniu DHEA komórki obwodowe kontrolują ekspozycję na aktywne estrogeny i androgeny. W rezultacie intrakrynnego działania DHEA bardzo mała ilość (bez znaczenia klinicznego) aktywnych hormonów płciowych dyfunduje do krwi, w związku z czym nie wywierają one systemowych efektów na inne tkanki [9].

### Informacje na temat preparatu Intrarosa® zawarte w charakterystyce produktu leczniczego [10]

Intrarosa® to produkt leczniczy w postaci globulek dopochwowych. Substancją czynną leku jest prasteron – każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu. Produkt leczniczy Intrarosa® jest wskazany do stosowania w le-

czeniu atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zalecana dawka to 6,5 mg prasteronu (jedna globulka) podawana raz na dobę przed snem.

### **Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**

Produkt leczniczy Intrarosa® zawiera 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. Prasteron podawany dopochwowo jest nieaktywnym prekursorem, który wnika do komórek pochwy, gdzie jest przekształcany w swoiste dla komórek niewielkie ilości estrogenów i androgenów w zależności od aktywności enzymów w komórkach każdego rodzaju. Jego korzystny wpływ na przedmiotowe i podmiotowe objawy atrofii sromu i pochwy jest skutkiem aktywacji receptorów estrogenowych i androgenowych w pochwie.

W badaniu 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<sub>0-24</sub>) 56,2 ng h/ml w 7. dniu i były to wartości istotnie większe niż w grupie otrzymującej placebo. Wartości  $C_{max}$  i AUC<sub>0-24</sub> 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 walidowanych testów opartych na spektrometrii masowej zarówno dla próbek badanych, jak i wartości referencyjnych.

### **Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Intrarosa® są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 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 powrócą 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),
- aktywna lub przebyta niedawno tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego),
- porfiria.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Intrarosa® należy zebrać pełny wywiad lekarski i rodzinny. Konieczne jest przeprowadzenie badania przedmiotowego (włącznie z badaniem piersi i badaniem ginekologicznym) ukierunkowanego na podstawie danych z wywiadu i przeciwwskazań oraz uwzględniającego specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu.

Działania niepożądane zanotowane podczas badań klinicznych leku Intrarosa® miały charakter łagodny i występowały rzadko. Dotyczyły one zwiększonej wydzieliny z pochwy (5,7–14,2% pacjentek) oraz zmian w cytologii eksfoliatywnej głównie o typie ASCUS (2,1% pacjentek).

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Intrarosa® na podstawie przeglądu literatury**

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Intrarosa® oceniano w sześciu badaniach klinicznych, którymi objęto łącznie 1571 kobiet leczonych dopochwowo prasteronem (tab. 2). Badania te przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) dotyczącymi badań leków wskazanych w terapii atrofii menopauzalnej pochwy/sromu [11]. Ich wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Skuteczność zarejestrowanej dawki podawanego dopochwowo prasteronu (6,5 mg raz dziennie) u kobiet po menopauzie z objawami GSM określono początkowo w badaniu ERC-210, w którym porównywano różne dawki prasteronu (3,25 mg, 6,5 mg oraz 13 mg) z placebo [12], a następnie potwierdzono w dwóch większych, 12-tygodniowych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy: ERC-231 [13] i ERC-238 [14] oraz 52-tygodniowym otwartym badaniu ERC-230 [15], które pierwotnie zostało zaplanowane do oceny bezpieczeństwa stosowania prasteronu. W badaniach wzięły udział kobiety po menopauzie w wieku 40–80 lat, z prawidłowym wynikiem badania mammograficznego i cytologicznego, u których nie wykonywano wcześniej histerektomii (ERC-230) lub niezależnie od tego, czy taki zabieg przeprowadzono (ERC-231, ERC-238). Do grupy badanej nie włączono kobiet z wcześniejszym rozpoznaniem chorób nowotworowych, chorobą zakrzepowo-zatorową oraz innymi schorzeniami ginekologicznymi.

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących dopochwowego stosowania prasteronu

Kod badania	Rodzaj badania	Faza	Czas badania	Placebo – liczba badanych	Dawki prasteronu – liczba badanych
ERC-213	farmakokinetyka; RCT, podwójnie ślepa próba, jednoośrodkowe	1–2	1 tydzień	10	6,5 mg: 10 13 mg: 10 23,4 mg: 10
ERC-210	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	53	3,25 mg: 53 6,5 mg: 56 13 mg: 54
ERC-231	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	81	3,25 mg: 87 6,5 mg: 87
ERC-234	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	152	3,25 mg: 148 6,5 mg: 150
ERC-230	bezpieczeństwo; otwarte, wieloośrodkowe	3	52 tygodnie	0	6,5 mg: 530
ERC-238	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	182	6,5 mg: 376
Razem				1571	1571

RCT – badanie kliniczne z randomizacją (*randomized controlled trial*)

### Wyniki badań klinicznych z 12-tygodniowym horyzontem czasowym

Do badań ERC-231 i ERC-238 zakwalifikowano kobiety spełniające kryteria: wyjściowe pH pochwy > 5, ≤ 5% komórek powierzchniowych stwierdzonych w rozmazie z pochwy, dyspareunia o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jako najbardziej dokuczliwy objaw GSM. Oprócz umiarkowanej lub ciężkiej dyspareunii u, odpowiednio, 81% i 84% w badaniu ERC-231 i ERC-238 występowała suchość pochwy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, a u 20% i 39% – świąd lub podrażnienie pochwy [13, 14].

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach ERC-231 i ERC-238 były zaobserwowane po 12 tygodniach zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi pH pochwy, odsetka komórek przypodstawnych i powierzchniowych w wymazie z pochwy oraz nasilenia dyspareunii. Jeśli zmiana w punktacji dotyczącej nasilenia dyspareunii vs placebo była statystycznie istotna, oceniano inne objawy kliniczne GSM, jak suchość pochwy czy świąd/podrażnienie pochwy (drugorzędowe punkty końcowe). Do pozostałych drugorzędowych punktów końcowych należały: wydzielina z pochwy oraz integralność, grubość i zabarwienie nabłonka pochwy oceniane w skali od 0 (brak atrofii) do 4 (ciężka atrofia) na podstawie badania fizykalnego.

W porównaniu z placebo 12-tygodniowa terapia prasteronem podawanym dopochwowo spowodowała istotną poprawę w zakresie wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmniejszenie odsetka komórek przypodstawnych (ERC-231: –45,8%, ERC-238: –29,5%), zwiększenie odsetka komórek powierzchni-

wych (ERC-231: +4,7%, ERC-238: +8,5%), obniżenie pH pochwy (ERC-231: –0,8, ERC-238: –0,7 jednostek pH), zmniejszenie punktacji nasilenia dyspareunii (ERC-231: –0,4, ERC-238: –0,4) [13, 14]. Podobne wyniki uzyskano po skumulowaniu danych z ramienia z prasteronem w dawce 6,5 mg i placebo w badaniach ERC-231, ERC-238 i ERC-210 (tylko w subpopulacji, w której najbardziej dokuczliwym objawem GSM była dyspareunia) [16].

U leczonych prasteronem stwierdzono również znaczną poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (suchość pochwy, wydzielina pochwoowa, integralność, grubość i zabarwienie nabłonka pochwy) w porównaniu z grupą placebo.

### Długoterminowa skuteczność dopochwowej terapii prasteronem

Kliniczne korzyści wynikające ze stosowania prasteronu, które wykazano w trwających 12 tygodni randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach III fazy, potwierdzono w badaniu ERC-230 z 52-tygodniowym horyzontem czasowym. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były w nim parametry dotyczące bezpieczeństwa, a drugorzędowymi punktami końcowymi – parametry skuteczności [15]. Wszystkie kobiety, które otrzymały prasteron, zostały włączone do analizy bezpieczeństwa ( $n = 454$ ), natomiast podgrupa pacjentek, u których najbardziej dokuczliwym objawem była dyspareunia, suchość pochwy lub podrażnienie/świąd pochwy, była analizowana jako grupa z atrofią menopauzalną ( $n = 292$ ). W obu tych grupach po 52 tygodniach stosowania zaobserwowano istotną poprawę w po-



równaniu z wartościami wyjściowymi takich parametrów skuteczności, jak: zmniejszenie odsetka komórek przypadkowych, zwiększenie odsetka komórek powierzchniowych i obniżenie pH pochwy, a także obfitość wydzieliny pochwowej, integralność nabłonka pochwy, jego grubość i barwa. U kobiet, u których najbardziej dokuczliwym objawem GSM była dyspareunia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i które spełniały kryteria atrofii menopauzalnej pochwy ( $\leq 5\%$  komórek powierzchniowych w wymazie z pochwy, pH pochwy  $> 5$ ) ( $n = 183$ ), punktacja ciężkości bólu zmniejszyła się o 46,7% w ciągu 12 tygodni i o dalsze 19,4% pomiędzy 12. a 52. tygodniem, osiągając w 52. tygodniu 33,9% wartości wyjściowej ( $2,57 \pm 0,04$  wyjściowo vs  $0,87 \pm 0,07$  w 52. tygodniu;  $p < 0,0001$ ). U kobiet, u których występowała dyspareunia o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ale które uznały suchość pochwy lub podrażnienie/świąd pochwy za najbardziej dokuczliwy objaw atrofii ( $n = 57$ ), punktacja ciężkości bólu zmniejszyła się z  $2,42 \pm 0,07$  wyjściowo do  $0,77 \pm 0,12$  w 52. tygodniu ( $p < 0,0001$ ). U kobiet, u których występowała umiarkowana do ciężkiej suchość pochwy ( $n = 251$ ) lub podrażnienie/świąd pochwy ( $n = 86$ ), nasilenie każdego z tych objawów po 52 tygodniach stosowania prasteronu również istotnie się zmniejszyło (od  $-1,5$  do  $-1,7$ ;  $p < 0,001$ ). Dane te wskazują, że prasteron wywiera korzystny wpływ na trzy wymienione objawy GSM niezależnie od tego, czy są one uważane za najbardziej uciążliwy symptom czy nie [15].

### Inne wyniki badań

Wpływ dopochwowego stosowania prasteronu na jakość życia seksualnego u kobiet po menopauzie oceniano przy użyciu kwestionariusza oceny funkcji seksualnych kobiet (FSFI) w dwóch badaniach klinicznych: ERC-238 [17] i ERC-239 [18]. W badaniu ERC-238 wykazano, że u kobiet po menopauzie z objawami dyspareunii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu z placebo po 12 tygodniach stosowania prasteronu nastąpiła statystycznie istotna poprawa w każdej z domen kwestionariusza FSFI (od  $+33\%$  do  $+56,8\%$ ) oraz w całkowitej punktacji FSFI ( $+41,3\%$  vs placebo). Leczenie prasteronem miało także pozytywny wpływ na partnerów seksualnych kobiet: 36% mężczyzn, których partnerki były leczone prasteronem, pod koniec terapii nie odczuwało suchości pochwy podczas stosunku w porównaniu z 7,8% w grupie placebo [19]. Pozytywne działanie prasteronu na jakość życia seksualnego wykazano również w badaniu ERC-230, w którym kwestionariusz FSFI wypełniły 154 kobiety: po 52 tygodniach istotna statystycznie poprawa w porównaniu ze stanem wyjściowym nastąpiła w każdej z domen kwestionariusza oraz w punktacji całkowitej FSFI [18].

### Profil tolerancji i bezpieczeństwo stosowania dopochwowego prasteronu

Na podstawie skumulowanych wyników sześciu badań-III fazy (w tym ERC-210, ERC-230, ERC-231 i ERC-238) stwierdzono, że profil bezpieczeństwa prasteronu był podobny do placebo w horyzoncie czasowym do 16 tygodni [16]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u kobiet otrzymujących 6,5 mg prasteronu/dobę ( $n = 1196$ ) wynosiła 52,4% vs 47,7% w grupie placebo ( $n = 474$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym u  $> 5\%$  kobiet, z częstością większą w grupie otrzymującej prasteron w porównaniu z placebo, była zwiększona ilość wydzieliny pochwowej (8,3% vs 3,4%). Mniej niż 1% kobiet przyjmujących prasteron w dawce 3,25–13 mg odstawiło prasteron z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Do innych działań niepożądanych występujących częściej u przyjmujących prasteron niż w grupie placebo należały: zakażenia dróg moczowych (4,8% vs 4,4%), wahania masy ciała (zwiększenie masy ciała u 2,5% vs 1,3%, zmniejszenie masy ciała u 2,6% vs 1,3%), dysplazja szyjki macicy (1,8% vs 1,3%), zapalenie zatok (1,6% vs 1,5%) [16].

W czasie długotrwałego stosowania (do 52 tygodni) w badaniu ERC-230 prasteron był dobrze tolerowany [15]. Z 530 kobiet włączonych do badania 82% ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a najczęstszym działaniem niepożądanym była zwiększona ilość wydzieliny pochwowej (14%) – 4 kobiety przerwały terapię z tego powodu. Nieprawidłowe wyniki cytologii odpowiadające zmianom typu ASCUS HPV (–) wystąpiły u 1,6% kobiet leczonych produktem Intrarosa® przez 52 tygodnie [3]. Zgłoszono jeden przypadek raka jajnika w grupie 1196 kobiet przyjmujących prasteron w dawce 6,5 mg, co odpowiada wskaźnikowi zachorowalności przekraczającemu wartość obserwowaną w populacji kobiet w tym samym wieku, przypadek ten stwierdzono jednak przed rozpoczęciem leczenia, a u pacjentki występowała mutacja *BRCA1* [3].

Zarówno w badaniach z 12-tygodniowym horyzontem czasowym, jak i w badaniu 52-tygodniowym stężenie w osoczu estrogenowych i androgenowych metabolitów DHEA u przyjmujących prasteron było podwyższone w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale mieściło się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie [20, 21]. Zintegrowana analiza wyników oznaczeń stężenia steroidowych hormonów płciowych wykonywanych przy użyciu walidowanych testów opartych na spektrometrii masowej u leczonych prasteronem ( $n = 723$ ) i w grupie placebo ( $n = 266$ ) (dane z badań ERC-210, ERC-230, ERC-231 i ERC-238) wykazała, że w 12. tygodniu stężenie testosteronu w surowicy kobiet przyjmujących prasteron było istotnie wyższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi oraz w porównaniu ze stężeniami w grupie placebo [21]. U leczonych prasteronem zwiększyło się także stężenie estradiolu, ale

wzrost ten był istotny w porównaniu z wartościami wyjściowymi i wynikami grupy placebo po wykluczeniu z analizowanej populacji kobiet uprzednio przyjmujących estrogeny [21]. Po  $\leq 52$  tygodniach stosowania prasteronu w badaniu ERC-230 [20] stężenia estradiolu (tylko u kobiet nieotrzymujących wcześniej estrogenów) i testosteronu pozostały znamienne statystycznie wyższe niż wartości wyjściowe, jednak mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla stężeń steroidów w surowicy kobiet po menopauzie – estradiol:  $< 10$  pg/ml; testosteron:  $< 260$  pg/ml [20, 21].

Ocena bezpieczeństwa prasteronu dla endometrium, którą objęto populację 668 kobiet (wśród nich 389 otrzymywało prasteron przez 52 tygodnie), nie wykazała żadnych nieprawidłowych zmian histologicznych [22]. Brak wpływu dopochwowej terapii prasteronem na śluzówkę jamy macicy wynika z intrakrynnego mechanizmu działania DHEA oraz niewystępowania w endometrium enzymów przekształcających DHEA w estrogeny, przede wszystkim aromatazy. W rezultacie podczas terapii dopochwowej prasteronem nie zwiększa się systemowa ekspozycja endometrium na hormonalne czynniki o działaniu proliferującym.

Badaniem akceptacji metody dopochwowej podawania globulek za pomocą aplikatora objęto grupę kobiet stosujących prasteron ( $n = 254$ ) lub placebo ( $n = 110$ ). Podawanie globulek za pomocą aplikatora pozytywnie oceniło 94,1% kobiet w grupie placebo i 91,7% kobiet przyjmujących prasteron. Instrukcja stosowania aplikatora była zrozumiała dla 100% kobiet w grupie placebo i 98,8% kobiet w grupie leczonej prasteronem, prawie wszystkie badane nie zgłaszały trudności z zastosowaniem aplikatora (odpowiednio 95% i 94,1% w grupie placebo i prasteronu) [23].

## Wnioski

- Intrarosa® to pierwszy dopochwowy lek zawierający prasteron, wskazany w leczeniu atrofii sromu i pochwy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u kobiet po menopauzie. Dopochwowa terapia prasteronem polega na dostarczaniu do komórek pochwy zarówno estrogenów, jak i androgenów.
- Badania kliniczne o wysokim poziomie wiarygodności wyników wykazały, że Intrarosa® w porównaniu z placebo w istotnym stopniu łagodzi objawy atrofii pomenopauzalnej pochwy u kobiet po menopauzie.
- Intrarosa® jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym. Nawet jego długotrwałe stosowanie nie zwiększa stężenia steroidowych hormonów płciowych w surowicy krwi powyżej zakresu normy dla kobiet po menopauzie.

## Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
2. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1-6.
3. Heo YA. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. *Drugs Aging* 2019; 36: 781-788.
4. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause* 2017; 24: 452-461.
5. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Dębski R. Pomenopauzalna atrofia urogenitalna – nowe spojrzenie na stary problem. *Menop Rev* 2015; 14: 1-4.
6. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, et al. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 2018; 6: 558-571.
7. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018; 21: 286-291.
8. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014; 21: 1038-1062.
9. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24: 702-712.
10. Intrarosa – charakterystyka produktu leczniczego.
11. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendation for clinical evaluation, 2003.
12. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011; 14: 282-288.
13. Archer DF, Labrie F, MD, Bouchard C, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015; 22: 950-963.
14. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016; 23: 243-256.
15. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas* 2015; 81: 46-56.
16. Labrie F, Archer DF, Martel C, et al. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017; 24: 1246-1256.
17. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 2015; 12: 2401-2412.
18. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25: 181-190.
19. Labrie F, Montesino M, Archer DF, et al. Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. *Climacteric* 2015; 18: 817-825.
20. Ke Y, Gonthier R, Jean-Nicolas Simard J-N, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 24: 117-129.
21. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159: 142-153.
22. Portman DJ, MD, Labrie F, MD, Archer DF, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 1289-1295.
23. Montesino M, Labrie F, Archer DF, et al. Evaluation of the acceptability of intravaginal prasterone ovule administration using an applicator. *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32: 240-245.

▼ 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.

Intrarosa, 6,5 mg, **Prasterone**. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**: globulka. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**: 28 globulek. Każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**: Produkt leczniczy Intrarosa jest wskazany do stosowania w leczeniu atrofi skóry i pochwy u kobiet po menopauzie z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**: **Dawkowanie**: Zalecana dawka to 6,5 mg prasteronu (jedna globulka) podawana raz na dobę przed snem. W leczeniu objawów pomonopausalnych produkt Intrarosa należy stosować wyłącznie, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach przynajmniej co 6 miesięcy należy starannie ocenić 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 starannej 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 układułowym. **Dzieci i młodzież**: Stosowanie produktu leczniczego Intrarosa u dziewcząt z każdej grupy wiekowej nie jest właściwe we wskazaniu pomonopausalnej atrofi skóry i pochwy. **Sposób podawania**: Podanie dopochowe. 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 użyć aplikatora i zdekontować 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 użycia (dołączono dwa dodatkowe aplikatory). **PRZECIWSKAZANIA**: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 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 powrócą do normy; stwierdzona obecnie lub w przeszłości żylina choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zator płucny); potwierdzona skłonność do zakrzepów żylnych (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny); aktywna lub przeżyta niedawno tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego); porfiria. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA**: W leczeniu objawów pomonopausalnych produkt Intrarosa należy stosować wyłącznie, gdy objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia. We wszystkich przypadkach przynajmniej co 6 miesięcy należy starannie ocenić ryzyko i korzyści, a leczenie produktem Intrarosa powinno być kontynuowane po uzgodnieniu z lekarzem tylko dopóki korzyści przewyższają ryzyko. 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 pielęgniarkę (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**: Pacjentki 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 zaostrenia tych zmian w trakcie leczenia produktem Intrarosa. Dotyczy to zwłaszcza: mięśniaka gładkokomórkowego macicy (włóknaki macicy) lub endometriozę; czynników ryzyka zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz niżej); czynników ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. raka piersi u krewnych I stopnia; nadciśnienia; zaburzeń wątroby (np. gruczolaka wątroby); cukrzycę z towarzyszącą angiopatią lub bez angiopatii; kamicy żółciowej; migreny lub (silnych) bólów głowy; tarcznicę umiarkowanie układułowego; stwierdzenie w przeszłości rozrostu endometrium (patrz niżej); padaczki; astmy; otosklerozę. **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 progesteronów do produktów zawierających estrogeny przeznaczonych do podania dopochowego, w przypadku których ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny utrzymuje się w zakresie prawidłowych wartości pomonopausalnych. Nie przeprowadzono trwających dłużej niż rok badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania prasteronu podawanego dopochowo 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 (w diagnostyce można uwzględnić biopsję endometrium), aby wykluczyć raka endometrium. Nieprzerwana stymulacja estrogenowa może prowadzić do transformacji przednowotworowej lub nowotworowej w obszarze 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 endometrię, ponieważ nie przeprowadzono badań prasteronu podawanego dopochowo u kobiet z endometrią. **Prasteron jest metabolizowany do związków estrogenowych**. Opisane niżej zagrożenia mają związek z ogólnoustrojową hormonalną terapią zastępczą (HTZ) i w mniejszym stopniu dotyczy produktów zawierających estrogeny przeznaczonych do podania dopochowego, w przypadku których ekspozycja ogólnoustrojowa na estrogeny utrzymuje się w zakresie prawidłowych wartości pomonopausalnych. **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 progesteronami, a przypuszczenia 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 śródnabłonkowemu zmianie dysplastycznej małego stopnia (ang. *low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL) u kobiet leczonych dawką 6,5 mg (często). **Żylina 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ niż później. U pacjentek z potwierdzoną skłonnością do zakrzepów ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest zwiększone, a HTZ może je dodatkowo zwiększyć. Dlatego HTZ jest przeciwwskazana u tych pacjentek. Do powszechnie uznawanych czynników ryzyka rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalicza się stosowanie estrogenów, starszy wiek, duże operacje, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), okres ciąży/poporodowy, toczącej umiarkowanej choroby i choroby nowotworowe. Nie uzgodniono stanowiska w sprawie potencjalnej roli złyłaków w etiologii żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Tak jak u wszystkich pacjentek po zabiegach chirurgicznych, należy rozważyć zastosowanie środków profilaktycznych w celu zapobieżenia rozwojowi żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji. Jeśli po planowanym zabiegu konieczne będzie długotrwałe unieruchomienie, zaleca się tymczasowe wstrzymanie HTZ 4-6 tygodni wcześniej. Nie należy wznawiać terapii do czasu całkowitego uruchomienia kobiety. Kobiętom, u których w wywiadzie nie stwierdzono żylnej 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 przeciwwskazane należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania HTZ. Jeśli po rozpoczęciu leczenia rozwinię się żylina choroba zakrzepowo-zatorowa, lek 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 leczonych 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 mm Hg) i chorobą sercowo-naczyniową. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki nadciśnienia występujące niezbyt często, przy czym podobną częstość występowania odnotowano w obydwu grupach (leczony prasteronem w dawce 6,5 mg i otrzymujący placebo). W czasie badań klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku choroby niedokrwiennej serca. **Udar niedokrwienny**: Ogólnoustrojowa terapia estrogenami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia niedokrwinnego udaru mózgu. Ryzyko względne nie zmienia się z wiekiem ani z upływem czasu liczonego od menopauzy. Jednak ze względu na to, że podstawowe ryzyko udaru jest ściśle zależne od wieku, całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ zwiększy się z wiekiem. 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 hipertriglicydemią powinny być ściśle kontrolowane w czasie terapii substytucyjnej estrogenami lub hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ rzadko zgłaszano przypadki znacznego zwiększenia stężenia 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 w krwi ocenianego na podstawie stężenia jodu związanego z białkami (ang. *protein-bound iodine*, PBI), stężenia T4 (oznaczonego metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) albo stężenia T3 (oznaczonego metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co świadczy o zwiększeniu stężenia TBG. Stężenia wolnej T4 i wolnej T3 są niezmienione. Stężenia innych białek wiążących w surowicy mogą być zwiększone, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *corticoid binding globulin*, CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex-hormone-binding globulin*, SHBG), co prowadzi odpowiednio do zwiększenia ilości krążących kortykosteroidów i steroidów płciowych. Stężenia wolnych lub biologicznie aktywnych hormonów pozostają niezmienione. Zwiększenie mogą być stężenia innych białek osocza (substrat angiotensynogenu/reniny, alfa-1-antytymopsyna, ceruloplazmina). Stosowanie HTZ nie poprawia funkcji poznawczych. Pewne dowody wskazują na zwiększenie ryzyka prawdopodobnego omdlenia u kobiet, które rozpoczęły w ramach HTZ nieprzerwaną stosowanie leków złożonych lub wyłącznie estrogenów po 65. roku życia. Zadne z tych zaburzeń nie obserwowano w przypadku stosowania produktu leczniczego Intrarosa podczas badań klinicznych. U kobiet z zakazaniem pochwy należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Intrarosa. Ze względu na przewidywane zwiększenie ilości wydzieliny pochwowej w wyniku leczenia oraz tonięcie podłoża globuliny z utwardzonego tłuszczu może pojawić się wydzielina z pochwy, jednak nie wymaga to przerwania stosowania leku. Należy unikać używania prezerwatyw, błon dopochowych lub kapsłków naszykownikowych wykonanych z lateksu jednocześnie z produktem leczniczym Intrarosa, ponieważ preparat może uszkodzić gumę. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Intrarosa u kobiet stosujących aktualnie hormonoterapię; hormonalną terapię zastępczą (tylko estrogeny lub estrogeny w skojarzeniu z progesteronami) albo leczenie androgenami. **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 tonięciem podłoża globuliny z utwardzonego tłuszczu. Pojawienie się wydzieliny z pochwy nie wymaga przerwania stosowania produktu leczniczego Intrarosa. Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych w przypadku stosowania globulek zawierających prasteron w dawce 6,5 mg. Często (oznacza:  $\geq 1/100$  do < 1/10); niezbyt często (oznacza:  $\geq 1/1000$  do < 1/100). **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**: Wydzielina w miejscu aplikacji (często). **Zaburzenia układułowego**: **ciężkie**: Nieprawidłowy wynik cytologii (głównie ASCUS lub LGSIL) (często); polipy błony śluzowej macicy/szyjki macicy (niezbyt często); guzek w piersi (łagodny) (niezbyt często). **Badania diagnostyczne**: Wahania masy ciała (często). **Ryzyko raka piersi**: U kobiet stosujących skojarzoną terapię estrogenowo-progesteronową 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 progesteronami. Poziom ryzyka zależy od czasu stosowania tych hormonów. 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): 50-65; Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ w okresie 5 lat (na podstawie podstawowych wskaźników zachorowalności w krajach rozwiniętych): 9-12; **HTZ z zastawianiem wyłącznie estrogenów**: Współczynnik ryzyka i 95% CI (całkowity współczynnik ryzyka). Wartość współczynnika ryzyka nie jest stała, lecz zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu stosowania); 1.2; Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI): 1-2 (0-3). **Uwaga**: Ze względu na różnice podstawowe zachorowalności na raka piersi w poszczególnych państwach UE, proporcjonalnie zmieni się również liczba dodatkowych przypadków raka piersi. **Prowadzone w Stanach Zjednoczonych badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju raka piersi po 5 latach stosowania**: Grupa wiekowa (lata): 50-79; Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat: 21; **Wyłącznie estrogeny CEE**: Współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,8 (0,7-1,0); Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI): -4 (-6-0) (badanie WHI z udziałem kobiet bez macicy, u których nie wykazano zwiększenia ryzyka rozwoju raka piersi). **Rak jajnika**: Stosowanie tylko estrogenów lub estrogenów w skojarzeniu z progesteronami w ramach HTZ wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka rozpoznania raka jajnika. 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 użyciowniczek. W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak jajnika zostanie rozpoznany u 2 na 2000 kobiet w okresie 5 lat. **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**: Stosowanie ogólnoustrojowej HTZ wiąże się z 1,3-3-krotnym wzrostem ryzyka względnego rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (tj. zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego). Wystąpienie tego typu zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ. Przedstawiono wyniki badań WHI: **Badania WHI – dodatkowe ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po 5 latach stosowania**: Wyłącznie estrogeny przyjmowane doustnie (Badanie z udziałem kobiet bez macicy): Grupa wiekowa: 50-59; Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat: 7; Współczynnik ryzyka i 95% CI: 1,2 (0,6-2,4); Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ: 1 (-3-10). **Ryzyko choroby niedokrwiennej serca**: Ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca jest nieznacznie zwiększone u kobiet stosujących estrogeny w skojarzeniu z progesteronami w ramach HTZ w wieku powyżej 60 lat. **Ryzyko niedokrwinnego udaru mózgu**: Stosowanie estrogenów i estrogenów w skojarzeniu z progesteronami wiąże się z maksymalnie 1,5-krotnym zwiększeniem ryzyka względnego wystąpienia niedokrwinnego 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. **Badania WHI łączone – dodatkowe ryzyko niedokrwinnego udaru mózgu (nie różnicowanie udu niedokrwinnego i krwotocznego) po 5 latach stosowania**: Grupa wiekowa (lata): 50-59; Współczynnik zachorowalności na 1000 kobiet w grupie placebo w okresie 5 lat: 8; Współczynnik ryzyka i 95% CI: 1,3 (1,1-1,6). Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat: 3 (1-5). W związku z leczeniem estrogenami/progesteronami zgłaszano inne działania niepożądane: Choroby pecherzyka żółciowego; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; omdlenia, rumień wielopostaciowy, plamica naczyniowa; Prawidłowe omdlenie w wieku powyżej 65 lat. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwaną monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**: Endoceptus S.A., Rue Belliard 401420, Bruksela, Belgia. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**: EUJ1/17/1255/001, wydane przez Komisję Europejską. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**: Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11.03.2019 r.



Nowość  Intrarosa®  
prasteron 6,5 mg

*Pomaga przywrócić  
jej naturalną  
chemię*

**Jedyny DHEA\* działający  
miejscowo w terapii VVA<sup>1\*\*</sup>**

**Intrarosa (prasteron) jest wskazany do stosowania  
w leczeniu atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie,  
z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego<sup>2</sup>**

\* DHEA – dehydroepiandrosteron, \*\* VVA – vulvar and vaginal atrophy – atrofia sromu i pochwy

1. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>. 2. ChPL Intrarosa.