



茵若颯陰道栓劑

INTRAROSA Pessary

衛部藥輸字 第 028205 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-06

1 性狀

1.1 有效成分及含量

含6.5毫克的prasterone

1.2 賦形劑

hard fat (adeps solidus)

1.3 劑型

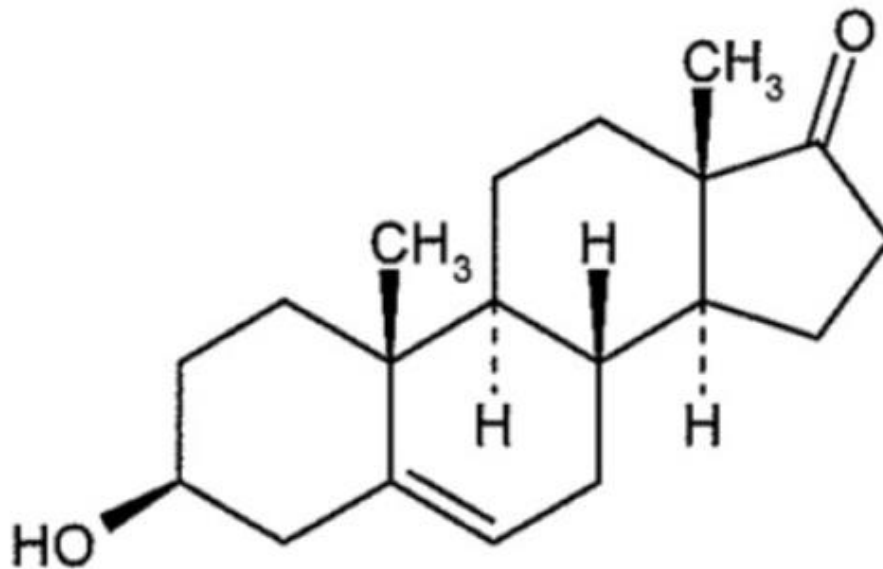
陰道栓劑

1.4 藥品外觀

為光滑、白色至灰白色子彈形固態脂肪的陰道栓劑。長28毫米，較寬的一端直徑9毫米，重1.2克。

描述

茵若颯(prasterone)陰道栓劑是由陰道給藥的類固醇。Prasterone在化學上被鑑定為3β-hydroxyandrost-5-en-17-one。實驗式為C₁₉H₂₈O₂，分子量為288.424 g/mol。Prasterone是一種白色至灰白色結晶粉末，不溶於水，可溶於十二烷基硫酸鈉(SLS)。結構式是：



每個茵若颯(prasterone)陰道栓劑在1.3 ml的灰白色硬脂肪(adeps solidus)中含有6.5 mg的prasterone。

2 適應症

茵若颯適用於治療停經後之外陰陰道萎縮。

3 用法及用量

3.1 用法用量

用提供的送藥器或用手指給藥，每天睡前陰道置放一個茵若颯陰道栓劑。

4 禁忌

未確診的生殖器異常出血：停經後婦女若有未確診，持續或復發性生殖器出血，在考慮開始使用茵若颯治療之前，應接受評估以確定出血的原因。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

目前或以往的乳癌病史

雌性素是 prasterone 的代謝產物。對於已知或懷疑有乳癌病史的女性，禁止使用外源性雌性素。茵若颯尚未在有乳癌病史的女性中進行研究。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

茵若颯僅適用於停經後婦女。目前無孕婦使用茵若颯的任何藥物相關風險數據。尚未進行 prasterone 相關的動物生殖研究。

6.2 哺乳

風險摘要

茵若颯僅適用於停經後婦女。目前無人類乳汁中存在 prasterone、對母乳喂養嬰兒的影響、或對產奶量影響的相關資訊。

6.4 小兒

尚未確定小兒患者使用的安全性和有效性。

6.5 老年人

1522名在四項安慰劑對照12週試驗、和一項開放性52週臨床試驗中接受 prasterone 治療的停經後婦女，分別有19%、和11%的年齡是65歲或以上。

6.6 肝功能不全

尚未研究肝功能不全對 prasterone 藥物動力學的影響。

6.7 腎功能不全

尚未研究腎功能不全對 prasterone 藥物動力學的影響。

7 交互作用

無

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

不良反應

臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種條件下進行的，因此在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物在臨床試驗中觀察到的發生率直接進行比較，也可能無法反映臨床上實際觀察到的發生率。

在四項安慰劑對照12週臨床試驗中[91%白人高加索非西班牙裔女性，7%黑人或非裔美國女性，2%“其他”女性(包括亞裔)，平均年齡58.8歲(40至80歲)]，陰道分泌物是茵若颯治療組最常報告在治療後出現的不良反應，發生率 $\geq 2\%$ 且比安慰劑治療組報告的發生率高。在茵若颯治療組665名停經後婦女中有38例(5.71%)，而安慰劑治療組464名停經後婦女中有17例(3.66%)。硬脂肪的融化與陰道分泌物增加有關，可能導致白帶排出。

在一項為期52週的非比較性臨床試驗[92%白人高加索非西班牙裔女性，6%黑人或非裔美國女性，2%“其他”女性(包括亞裔)，平均年齡57.9歲(範圍43至75歲)]，在接受茵若颯治療的女性中，52週時陰道分泌物和子宮頸抹片檢查異常是最常報告在治療後出現的不良反應，發生率 $\geq 2\%$ 。在521名停經後婦女中，有74例陰道分泌物(14.2%)和11例子宮頸抹片檢查異常(2.1%)。這11例52週子宮頸抹片檢查異常包括1例低度鱗狀上皮內病變(LSIL)和10例重要性不明之非典型鱗狀細胞(ASCUS)。

9 過量

無

10 藥理特性

10.1 作用機轉

茵若颯含有活性成分 prasterone，即 dehydroepiandrosterone (DHEA)，其在生物化學和生物學上與內源性人類 DHEA 相同。Prasterone 為一天然的固醇類化合物，本身無活性，沒有雌激素、雄激素或其他激素活性。在陰道內給藥後，它在陰道細胞內會轉化為雌激素和雄激素。因此，茵若颯與雌性素製劑不同，因為它也提供雄性素等代謝物。在細胞內產生的性類固醇也可在相同細胞內局部失活，從而避免暴露於其他組織。此機制與正常停經後婦女中觀察到的生理功能相當，後者的周邊組織僅通過循環中的內源性 prasterone 產生及失活其自身的細胞內的性類固醇，這解釋了為什麼停經後和陰道內給予茵若颯時血清雌激素和雄激素仍保持低濃度。在陰道黏膜發現雌性素介導的表層和中層細胞數量增加以及旁基底細胞數量減少。此外，陰道 pH 值降至正常範圍，從而促進正常細菌菌叢的生長。

10.2 藥效藥理特性

無

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

致癌性，致突變性，生育能力受損

致癌性

尚未用 prasterone 進行動物長期研究評估致癌可能性。Prasterone 的兩種代謝產物 testosterone 和 estradiol 在動物會致癌。

致突變性

Prasterone在體外細菌致突變性試驗(Ames試驗)、體外人類周邊血淋巴球染色體畸變試驗、體內小鼠骨髓微核試驗中沒有基因毒性。

生育能力

沒有用prasterone進行生育研究。

11 藥物動力學特性

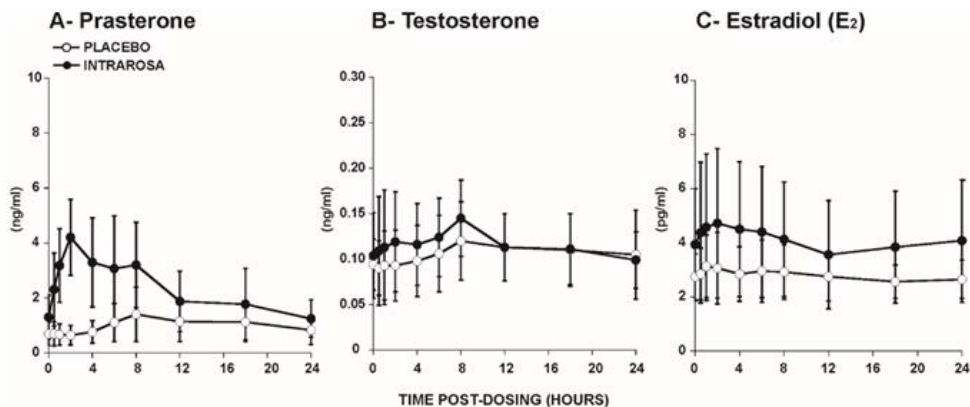
在停經後婦女進行的一項研究中，每天給予一次茵若颯陰道栓劑連續7天，導致第7天的平均prasterone C_{max}和0至24小時曲線下面積(AUC₀₋₂₄)分別為4.4 ng/mL和56.2 ng·h/mL，顯著高於安慰劑治療組(表1)。與接受安慰劑的患者相比，使用茵若颯陰道栓劑治療的婦女，其體內代謝物睾固酮(testosterone)和雌二醇(estradiol)的C_{max}和AUC₀₋₂₄也略高，但均保持在停經後的正常值範圍內。

表 1 每日給予安慰劑或 INTRAROSA 後，第 7 天 Prasterone、Testosterone 和 Estradiol 的 C_{max} 和 AUC₀₋₂₄(平均值±S.D)¹

		安慰劑 ¹ (N = 9) ¹	INTRAROSA ¹ (N = 10) ¹
Prasterone ¹	C _{max} (ng/mL) ¹	1.60(±0.95) ¹	4.42(±1.49) ¹
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ¹	24.82(±14.31) ¹	56.17(±28.27) ¹
Testosterone ¹	C _{max} (ng/mL) ¹	0.12 (± 0.04) ¹	0.15(±0.05) ¹
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) ¹	2.58(± 0.9 4) ¹	2.79(± 0.94) ¹
Estradiol ¹	C _{max} (pg/mL) ¹	3.33(±1.31) ¹	5.04(±2.68) ¹
	AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL) ¹	66.49(±20.70) ¹	96.93(± 52.06) ¹

¹: N=8¹

圖 1 每日給予安慰劑或 INTRAROSA 後，第 7 天在 24 小時內測量的 Prasterone (A)、Testosterone (B)和 Estradiol (C)血清濃度(平均值±S.D)。¹



在兩項主要療效試驗中，每天接受INTRAROSA治療12週，使prasterone 及其代謝物睾固酮(testosterone)和雌二醇(estradiol)的平均血清C trough 從基線分別增加 47%、21% 和 19%。透過C trough 的比較可能會低估prasterone 和代謝物暴露量增加的幅度，因未考慮到INTRAROSA給藥後整體的濃度-時間變化曲線。

代謝

外源性 prasterone 以與內源性 prasterone 相同的方式代謝。人體類固醇生成酵素例如羥基類固醇脫氫酶、5 α -還原酶和芳香環轉化酶將prasterone轉變為雄性素(androgens) 和雌性素(estrogens)。

12 臨床試驗資料

在兩項為期12週的安慰劑對照療效試驗中，檢測了茵若颯對停經引起的中度至重度性交疼痛(外陰和陰道萎縮的症狀之一)的療效。

第一項臨床試驗(試驗1)是為期12週的隨機、雙盲安慰劑對照試驗，共納入255名年齡在40至75歲之間(平均58.6歲)的健康停經後婦女，她們在基礎時確認中度至重度性交疼痛為其外陰和陰道萎縮最困擾的症狀。除了中度至重度性交疼痛之外，陰道抹片上的表層細胞 $\leq 5\%$ ，陰道pH值 > 5 。這些婦女按1:1:1的比例隨機分成三組，每日分別接受茵若颯(n=87)、一種活性對照陰道栓劑(n = 87)或安慰劑(n = 81)治療。評估所有婦女從基線到第12週四個共同主要療效指標的改善：最令人困擾的中度至重度性交疼痛症狀、陰道表層細胞的百分比、旁基底細胞的百分比、和陰道pH值。

第二項臨床試驗(試驗2)是為期12週的隨機、雙盲安慰劑對照試驗，共納入558名年齡在40至80歲之間(平均59.5歲)的健康停經後婦女，她們在基礎時確認中度至重度性交疼痛為其外陰和陰道萎縮最困擾的症狀。除了中度至重度性交疼痛之外，陰道抹片上的表層細胞 $\leq 5\%$ ，陰道pH值 > 5 。這些婦女按2:1的比例隨機分組，每日接受一個含有6.5 mg 茵若颯(n=376)或安慰劑(n=182)的陰道栓劑治療。主要療效指標和臨床試驗的執行與試驗1相同或相似。

在試驗1的意圖治療(Intent-to-treat, ITT)群體中獲得的主要療效結果列於表2。

表2 12週主要試驗1的療效總結：ITT群體(LOCF)¹

	安慰劑 ¹ N = 77 ²	INTRAROSA ¹ N = 81 ²
性交疼痛¹		
基礎平均嚴重度 ¹	2.58 ²	2.63 ²
第12週平均嚴重度 ¹	1.71 ²	1.36 ²
第12週與基礎值差異的平均值(SD) ¹	-0.87(0.95) ²	-1.27(0.99) ²
與安慰劑組的差異 ¹	- ²	-0.40 ²
p值 ²	- ²	0.0132 ²
%表層細胞¹		
基礎平均值 ¹	0.73 ²	0.68 ²
第12週平均值 ¹	1.64 ²	6.30 ²
第12週與基礎值差異的平均值(SD) ¹	0.91(2.69) ²	5.62(5.49) ²
與安慰劑組的差異 ¹	- ²	4.71 ²
p值 ²	- ²	<0.0001 ²
%旁基底細胞¹		
基礎平均值 ¹	68.48 ²	65.05 ²
第12週平均值 ¹	66.86 ²	17.65 ²
第12週與基礎值差異的平均值(SD) ¹	-1.62(28.22) ²	-47.40(42.50) ²
與安慰劑組的差異 ¹	- ²	-45.77 ²
p值 ²	- ²	<0.0001 ²
陰道pH值¹		
基礎平均值 ¹	6.51 ²	6.47 ²
第12週平均值 ¹	6.31 ²	5.43 ²
第12週與基礎值差異的平均值(SD) ¹	-0.21(0.69) ²	-1.04(1.00) ²
與安慰劑組的差異 ¹	- ²	-0.83 ²
p值 ²	- ²	<0.0001 ²

¹與安慰劑組的差異= INTRAROSA(第12週平均值 - 基礎平均值) - 安慰劑(第12週平均值 - 基礎平均值)。²

² ANCOVA：治療作為主要因子，基礎值作為共變量。¹



在試驗 2 的意圖治療群體中獲得的主要療效結果列於表 3。

表 3 12 週的主要試驗 2 的療效總結：ITT 群體(LOCF)

	安慰劑 N = 157	INTRAROSA N = 325
性交疼痛		
基礎平均嚴重度	2.56	2.54
第 12 週平均嚴重度	1.50	1.13
第 12 週與基礎值差異的平均值(SD)	-1.06 (1.02)	-1.42 (1.00)
與安慰劑的差異 ¹	-	-0.35
p 值 ²	-	0.0002
%表層細胞		
基礎平均值	1.04	1.02
第 12 週平均值	2.78	11.22
第 12 週與基礎值差異的平均值(SD)	1.75 (3.33)	10.20 (10.35)
與安慰劑的差異 ¹	-	8.46
p 值 ²	-	<0.0001
%旁基底細胞		
基礎平均值	51.66	54.25
第 12 週平均值	39.68	12.74
第 12 週與基礎值差異的平均值(SD)	-11.98 (29.58)	-41.51 (36.26)
與安慰劑的差異 ¹	-	-29.53
p 值 ²	-	<0.0001
陰道 pH 值		
基礎平均值	6.32	6.34
第 12 週平均值	6.05	5.39
第 12 週與基礎值差異的平均值(SD)	-0.27 (0.74)	-0.94 (0.94)
與安慰劑的差異 ¹	-	-0.67
p 值 ²	-	<0.0001

¹與安慰劑的差異= INTRAROSA(第 12 週平均值 - 基礎平均值) - 安慰劑(第 12 週平均值 - 基礎平均值)。

² ANCOVA：治療作為主要因子，基礎值作為共變量。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

28個陰道栓劑附6個送藥器盒裝。

13.2 效期

3 年

13.3 儲存條件

儲存於 25°C 以下，勿冷凍。本品請放在孩童觸及不到的地方。

14 病人使用須知

患者諮詢資訊

建議患者閱讀核准的患者使用說明書(患者資訊和使用指導)。

陰道分泌物

告知停經後婦女使用茵若颯可能會出現陰道分泌物[見不良反應]。

子宮頸抹片結果異常

告知停經後婦女使用茵若颯可能會出現異常的子宮頸抹片檢查結果[見不良反應]。

15 其他

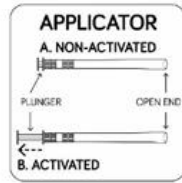
茵若颯陰道栓劑 (prasterone) 使用說明

如何使用茵若颯陰道栓劑？



- 茵若颯是陰道栓劑，您可以使用茵若颯陰道栓劑附帶的送藥器或用手指將它插入陰道內。
- 每天睡前一次，每次使用 1 個茵若颯陰道栓劑。
- 每個送藥器可以使用一週。
- 在使用陰道栓劑和送藥器之前，請先排尿並洗手。
- 沿著裝有 7 個陰道栓劑的條版穿孔撕下 1 個陰道栓劑。

A. 使用送藥器



步驟 1

- 1A. 從包裝中取出 1 個送藥器。
- 1B. 將推桿向後拉到底啟動送藥器。送藥器使用前必須先啟動。將送藥器放在乾淨的表面上。



步驟 5

- 選擇最舒服的姿勢插入栓劑。

5a. 躺姿

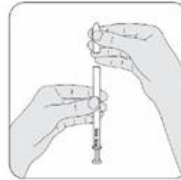


步驟 2

- 慢慢地打開栓劑的塑膠外殼，同時將栓劑保持在手指之間。
- 小心將栓劑從塑膠包裝中取出。
- 如果栓劑掉落在不乾淨的表面上，請換新的栓劑。

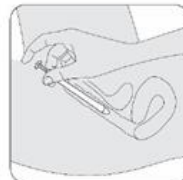


5b. 站姿



步驟 3

- 如圖所示，將栓劑的扁平端放進啟動的送藥器開口端。您現在已經準備好將栓劑插入陰道。



步驟 6

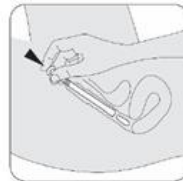
- 輕輕將送藥器的栓劑端插入陰道，深度只要能順利插入即可。

不要使用蠻力。



步驟 4

- 將送藥器固定在拇指和中指之間。
- 將送藥器插入陰道後，用食指按壓送藥器推桿。



步驟 7

- 用食指按壓送藥器推桿釋出栓劑。
- 取出送藥器後丟棄。
- 送藥器清洗與保存：拆開送藥器成兩個零件，各以自來水沖洗 30 秒，用紙巾擦乾後重新組裝回原狀。送藥器應存放於清潔乾燥處，啟用一週後丟棄。

B. 用手指

按照上述說明的步驟 2，用手指將栓劑放進陰道，深度只要能順利插入即可。

不要使用蠻力。

製造廠

ENDOCEUTICS PHARMA (MSH)
INC.

597, SIR-WILFRID-LAURIER BLVD., MONT-SAINT-HILAIRE
(QUEBEC) J3H 6C4, CANADA

藥商

台灣李氏藥業有限公司

臺北市信義區松仁路36號11樓

電話

(02)2758-3090