

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Senshio 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg οσπεμιφένης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,82 mg λακτόζης ως μονοένυδρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Ελλειψοειδή, αμφίκυρτα, λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 12 mm x 6,45 mm, που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη «60» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Senshio ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής συμπτωματικής αιδοιοκολπικής ατροφίας (ΑΚΑ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 60 mg άπαξ ημερησίως συνοδεύει τροφής λαμβανόμενο την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Αν κάποια δόση παραλειφθεί, θα πρέπει να λαμβάνεται συνοδεύει τροφής μόλις το θυμηθεί η ασθενής. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

Ηλικιωμένες

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η οσπεμιφένη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, η χρήση του Senshio δεν συνιστάται σε αυτές τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της οσπεμιφένης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της θεραπείας της μέτριας έως σοβαρής συμπτωματικής ΑΚΑ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Ένα δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο άπαξ ημερησίως συνοδεία τροφής και θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και της θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών.
- Ανεξήγητη κοιλιακή αιμορραγία.
- Ασθενείς με πιθανολογούμενο καρκίνο του μαστού ή ασθενείς που υποβάλλονται σε ενεργό θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματικής θεραπείας) για καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.4).
- Πιθανολογούμενη ή ενεργή εξαρτώμενη από γεννητικές ορμόνες κακοήθεια (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου).
- Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα υπερπλασίας του ενδομητρίου. Η ασφάλεια σε αυτήν την ομάδα ασθενών δεν έχει μελετηθεί.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τη θεραπεία της αιδοιοκολπικής ατροφίας, η χορήγηση της οσπεμιφένης θα πρέπει να ξεκινά μόνον για συμπτώματα τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής, π.χ. δυσπαρευνία και κοιλιακή ξηρότητα. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών τουλάχιστον σε ετήσια βάση λαμβάνοντας υπόψη άλλα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, τις επιδράσεις στον ιστό της μήτρας και του μαστού, τους κινδύνους θρομβοεμβολής και εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου. Η χορήγηση της οσπεμιφένης θα πρέπει συνεχίζεται μόνον εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Ευρήματα του ενδομητρίου

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μέση αύξηση 0,8 mm στο πάχος του ενδομητρίου έπειτα από 12 μήνες (όπως αξιολογήθηκε από την οριζόμενη από το πρωτόκολλο υπερηχογραφία), ενώ δεν υπήρξε αύξηση στην κοιλιακή αιμορραγία ή στην αιμόρροια εκ διαφυγής στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με οσπεμιφένη συγκριτικά με την ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Αν υπάρξει αιμορραγία ή αιμόρροια εκ διαφυγής κατά τη λήψη της θεραπείας ή αν αυτή συνεχιστεί έπειτα από τη διακοπή της αγωγής, η κατάσταση θα πρέπει να διερευνάται πάντοτε, με τη διερεύνηση να περιλαμβάνει πιθανώς βιοψία του ενδομητρίου, προκειμένου να αποκλείεται το ενδεχόμενο κακοήθειας του ενδομητρίου. Η συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας του ενδομητρίου ήταν 0,3% (1 περίπτωση από τις 317 βιοψίες) έπειτα από 1 έτος θεραπείας με άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% ίσο με 1,74% (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οσπεμιφένη για έως και 1 έτος, αναφέρθηκαν καλοήθεις πολύποδες ενδομητρίου στο 0,4% συγκρινόμενο με το 0,2% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάματα (ΦΘΕ)

Ο κίνδυνος ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) αυξάνεται με άλλους εκλεκτικούς ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM). Ο κίνδυνος ΦΘΕ που σχετίζεται με την οσπεμιφένη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γενικά αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΦΘΕ περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, τη σοβαρή παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$) και τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ). Ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται προσωρινά επί παρατεταμένης ακινησίας, μείζων τραυματισμού ή μείζων χειρουργικής

επέμβασης. Η οσπεμιφένη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 4 με 6 εβδομάδες πριν και κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ακινησίας (π.χ. μετεγχειρητική ανάρρωση, παρατεταμένος κλινοστατισμός). Η θεραπεία θα πρέπει να επανεκκινείται, μόνον αφού κινητοποιηθεί η ασθενής.

Αν ΦΘΕ αναπτυχθεί μετά την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να επικοινωνήσουν αμέσως με το γιατρό τους όταν εμφανίσουν πιθανό θρομβοεμβολικό σύμπτωμα (π.χ. επώδυνο οίδημα στο πόδι, ξαφνικό πόνο στο στήθος, δύσπνοια).

Αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα

Ο κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων είναι πιθανώς αυξημένος με άλλους SERM. Ο κίνδυνος αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων που σχετίζεται με την οσπεμιφένη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της οσπεμιφένης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή με άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.

Προϋπάρχουσα γυναικολογική παθολογική κατάσταση πέραν των σημείων κολπικής ατροφίας

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες αναφορικά με τη χρήση της οσπεμιφένης σε ασθενείς με άλλες γυναικολογικές παθήσεις. Συνιστάται οποιαδήποτε επιπλέον παθολογική κατάσταση να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται καταλλήλως πριν ξεκινήσει η χορήγηση οσπεμιφένης.

Καρκίνος του μαστού

Η οσπεμιφένη δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου του μαστού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συγχορήγηση του με φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πρώιμου ή προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Ως εκ τούτου, η οσπεμιφένη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ΑΚΑ μόνον εφόσον η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένης της ενισχυτικής θεραπείας, έχει ολοκληρωθεί.

Εξάψεις

Η οσπεμιφένη ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης εξάψεων και δεν είναι αποτελεσματικό στη μείωση των εξάψεων που σχετίζονται με την οιστρογονική ανεπάρκεια. Σε ορισμένες ασυμπτωματικές ασθενείς, εξάψεις ενδέχεται να εμφανιστούν κατά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου το 1% των συμμετεχουσών διέκοψε τη συμμετοχή του στο κλινικό πρόγραμμα φάσης 2/3 λόγω εξάψεων.

Συγχορήγηση με φλουκοναζόλη

Συνιστάται να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της οσπεμιφένης με φλουκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5). Αν είναι απαραίτητο λόγω μειωμένης ανοχής, η οσπεμιφένη θα πρέπει να διακόπτεται για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η θεραπεία με φλουκοναζόλη.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Το Senshio περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το Senshio περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην οσπεμιφένη

Η φλουκοναζόλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A / μέτριος αναστολέας του CYP2C9 / ισχυρός αναστολέας του CYP2C19, αύξησε 2,7 φορές την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της οσπεμιφένης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση της οσπεμιφένης με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που αναστέλλει τη δράση τόσο του CYP3A4 όσο και του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στην οσπεμιφένη με παρόμοιο τρόπο. Ως εκ τούτου, συνιστάται να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της οσπεμιφένης με φλουκοναζόλη. Σε περίπτωση μειωμένης ανοχής στην οσπεμιφένη, αυτή πρέπει να διακόπτεται για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία με φλουκοναζόλη.

Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και μέτριος αναστολέας της P γλυκοπρωτεΐνης, αύξησε 1,4 φορές την AUC της οσπεμιφένης. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική δεδομένης της εγγενούς μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής της οσπεμιφένης. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει λόγος να αναμένεται ότι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα προκαλέσουν κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στην οσπεμιφένη. Η συγχορήγηση της οσπεμιφένης με ισχυρούς/μέτριους αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς, οι οποίοι πιθανολογείται ή είναι γνωστό ότι έχουν πτωχό μεταβολισμό του CYP2C9 βάσει προσδιορισμού του γονότυπου ή προηγούμενου ιστορικού/εμπειρίας με άλλα υποστρώματα του CYP2C9.

Η ριφαμπικίνη, ισχυρός επαγωγέας του ενζύμου CYP3A / CYP2C9, μείωσε την AUC της οσπεμιφένης κατά 58%. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση της οσπεμιφένης με ισχυρούς επαγωγείς ενζύμων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, το υπερικό (βαλσαμόχορτο) και η ριφαμπουτίνη, αναμένεται να μειώσει την έκθεση στην οσπεμιφένη, κάτι που ενδέχεται να μειώσει το κλινικό αποτέλεσμα.

Η αναστολή των UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, ή UGT1A8 ενδέχεται να επηρεάσει την γλυκουρονιδίωση της οσπεμιφένης ή και της 4-υδροξυοσπεμιφένης.

Σε υγιή άτομα, η απορρόφηση της οσπεμιφένης δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση από του στόματος ομεπραζόλης, ενός φαρμακευτικού προϊόντος που αυξάνει το γαστρικό pH.

Επιδράσεις της οσπεμιφένης επί άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπιδράσεων με δοκιμαστικά υποστρώματα για τα CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP3A4 (μιδαζολάμη), CYP2C19 και CYP3A4 (ομεπραζόλη) και CYP2B6 (βουπροπιδόνη). Η οσπεμιφένη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στα υποστρώματα, πράγμα που υποδεικνύει ότι η οσπεμιφένη δεν επηρεάζει *in vivo* τις δράσεις αυτών των ενζύμων σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Η οσπεμιφένη και ο κύριος μεταβολίτης της, η 4-υδροξυοσπεμιφένη, ανέστειλε τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)1 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου, η οσπεμιφένη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αποτελούν υποστρώματα του OCT1 (π.χ. μετορμίνη, ασικλοβίρη, γκανσικλοβίρη και οξαλιπλάτινη).

In vitro, η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη ανέστειλαν την γλυκουρονιδίωση κυρίως μέσω UGT1A3 και UGT1A9 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω UGT1A3 και UGT1A9 μπορεί να επηρεαστεί όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με την οσπεμιφένη, και η συγχορήγηση θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χρήσης της οσπεμιφένης με οιστρογόνα ή άλλους SERM, όπως η ταμοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, η βαζεδοξιφένη και η ραλοξιφαίνη, δεν έχει μελετηθεί και η ταυτόχρονη χρήση τους δεν συνιστάται.

Λόγω της λιπόφιλης φύσης της και των χαρακτηριστικών απορρόφησής της, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της οσπεμιφένης και φαρμακευτικών προϊόντων όπως η ορλιστάτη. Ως εκ τούτου, συνιστάται να επιδεικνύεται προσοχή όταν η οσπεμιφένη συνδυάζεται με ορλιστάτη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική παρακολούθηση της μείωσης στην αποτελεσματικότητα της οσπεμιφένης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Senshio προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης. Αν επέλθει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσπεμιφένη, η λήψη της οσπεμιφένης θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της οσπεμιφένης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος στον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Το Senshio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Senshio δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξάψεις (7,5%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά προτιμώμενο όρο κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Αιδοικολπική καντιντίαση / μυκητιασικές λοιμώξεις	-
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	-	Υπερευαισθησία στο φάρμακο ^β , υπερευαισθησία ^β , διογκωμένη γλώσσα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^γ	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη ^δ	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (συμπεριλαμβάνει ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα)	Κνησμός Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί	-
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Κολπικές εκκρίσεις, εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων, κολπική αιμορραγία	Υπερτροφία του ενδομητρίου ^α (υπερηχογραφικά διαπιστωθείσα ενδομήτρια πάχυνση)

^α Η «υπερτροφία του ενδομητρίου» είναι ορολογία του λεξικού MedDRA, η οποία αντιπροσωπεύει ευρήματα υπερηχογραφικά διαπιστωθείσας ενδομήτριας πάχυνσης.

^β Αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται στην κατηγορία των διαταραχών του δέρματος και του υποδόριου ιστού, διογκωμένη γλώσσα, οίδημα του φάρυγγα και σφίξιμο στο λαιμό.

^γ Η συχνότητα της κεφαλαλγίας που αναφέρεται στον πίνακα είναι αυτή που υπολογίστηκε από τις κλινικές δοκιμές φάσης 2/3, κατά τις οποίες η συχνότητα ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων οσπεμιφένης 60 mg (5,4%) και εικονικού φαρμάκου (5,9%).

^δ Εξάψεις συμπεριλαμβανομένης της υπεριδρωσίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η οσπεμιφένη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς σε εφάπαξ δόσεις για έως και 800 mg την ημέρα και επαναλαμβανόμενες δόσεις έως και 240 mg/ημέρα για 7 ημέρες και έως 200 mg/ημέρα για 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την οσπεμιφένη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να γίνεται έναρξη γενικών υποστηρικτικών μέτρων βάσει των σημείων και συμπτωμάτων της ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και τροποποιητικά με δράση στο γεννητικό σύστημα, εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων. Κωδικός ATC: G03XC05

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οσπεμιφένη ένας μη στεροειδής εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων.

Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων που λαμβάνει χώρα μετά την εμμηνόπαυση οδηγεί σε ΑΚΑ, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη ωρίμανση των κυττάρων του κολπικού επιθηλίου, προοδευτική μείωση των αγγείων των κολπικών ιστών και μειωμένη λίπανση. Η περιεκτικότητα σε γλυκογόνο των κυττάρων του κολπικού επιθηλίου ελαττώνεται επίσης, οδηγώντας σε μείωση του αποικισμού από γαλακτοβάκιλλους και σε αύξηση του κολπικού pH. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε κλινικά σημεία, τα οποία περιλαμβάνουν κολπική ξηρότητα, ερυθρότητα, πετέχειες, ωχρότητα και ευθρυπτότητα του βλεννογόνου. Επιπλέον, αυτές οι μεταβολές μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια συμπτώματα που συσχετίζονται με ΑΚΑ, τα συχνότερα εκ των οποίων είναι η κολπική ξηρότητα και η δυσπαρευνία.

Οι βιολογικές δράσεις της οσπεμιφένης προκύπτουν με μεσολάβηση της δέσμευσης της οσπεμιφένης και του κύριου μεταβολίτη της στους οιστρογονικούς υποδοχείς. Η σχετική συμβολή του μεταβολίτη στη φαρμακολογική δράση εκτιμάται περίπου στο 40%. Αυτή η δέσμευση οδηγεί στην ενεργοποίηση κάποιων οιστρογονικών οδών (αγωνιστική δράση) και στον αποκλεισμό κάποιων άλλων οιστρογονικών οδών (ανταγωνιστική δράση). Το προφίλ βιολογικής δραστηριότητας στον άνθρωπο οφείλεται κατά κύριο λόγο στη γονική ουσία.

Μη κλινικά ευρήματα δείχνουν ότι η οσπεμιφένη και ο κύριος μεταβολίτης της έχουν στον κόλπο δράση παρόμοια με αυτήν των οιστρογόνων, αυξάνοντας την κυτταρική ωρίμανση και την μετατροπή των κυττάρων του κολπικού επιθηλίου σε βλεννοεκκριτικά κύτταρα. Στο μαστικό αδένα έχουν κατά κύριο λόγο δράση οιστρογονικού ανταγωνιστή. Στα οστά, η οσπεμιφένη έχει αγωνιστική δράση. Στη μήτρα, η οσπεμιφένη και ο κύριος μεταβολίτης της έχουν ασθενή μερικώς αγωνιστική/ανταγωνιστική δράση. Αυτά τα μη κλινικά ευρήματα είναι συμβατά με τα ευρήματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες η οσπεμιφένη κατέδειξε οφέλη για τη φυσιολογία του κόλπου χωρίς εμφανή οιστρογονική δράση στο μαστικό ιστό (βλ. υπότιτλο «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της οσπεμιφένης προσδιορίστηκε κυρίως από δύο πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων (δοκιμές 15-50310 και 15-50821) και μια τρίτη μακροχρόνια δοκιμή ασφάλειας διάρκειας 52 εβδομάδων (δοκιμή 15-50718) σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ΑΚΑ. Στις δοκιμές αυτές, συνολικά 1.102 ασθενείς έλαβαν 60 mg οσπεμιφένης και 787 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων (δοκιμές 15-50310 και 15-50821), 739 ασθενείς έλαβαν οσπεμιφένη και 724 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όλες οι ασθενείς έλαβαν μη ορμονικό κολπικό λιπαντικό προς χρήση όπως απαιτούνταν. Ως εκ τούτου, η επίδραση επί των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στην ομάδα θεραπείας της οσπεμιφένης ήταν επιπλέον αυτής που επετεύχθη μόνο με τη χρήση λιπαντικού. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από γενικά υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας μεταξύ 41 και 80 ετών (μέση ηλικία = 59 έτη), οι οποίες κατά την έναρξη της δοκιμής είχαν $\leq 5,0\%$ επιφανειακά κύτταρα στο κολπικό επίχρισμα, κολπικό pH $>5,0$ και έπρεπε να έχουν τουλάχιστον ένα μέτριο έως σοβαρό σύμπτωμα ΑΚΑ, όπου οι ασθενείς έπρεπε να επιλέξουν το πλέον ενοχλητικό σύμπτωμα (ΠΕΣ). Υπήρχαν τέσσερα συμπτωτεύοντα καταληκτικά σημεία για τα οποία αξιολογήθηκε η μεταβολή από τη γραμμή αναφοράς: ποσοστό παραβασικών κυττάρων και επιφανειακών κυττάρων στο κολπικό επίχρισμα, κολπικό pH και ΠΕΣ της ΑΚΑ (ξηρότητα ή δυσπαρευνία).

Η μακροχρόνια μελέτη (δοκιμή 15-50718) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας διάρκειας 52 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε 426 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με άθικτη μήτρα. Από τις 426 ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη, οι 363 (85,2%) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη από του στόματος, άπαξ ημερησίως δόσεων 60 mg της οσπεμιφένης και 63 (14,8%) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 61,7 έτη στην ομάδα των 60 mg της οσπεμιφένης και τα 62,9 έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Φυσιολογικές ανταποκρίσεις (αντικειμενικές μετρήσεις)

Η οσπεμιφένη (OSP) βελτίωσε τις μετεμμηνοπαυσιακές φυσιολογικές μεταβολές. Σε δύο χωριστές βασικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων (δοκιμές 15-50310 και 15-50821), η οσπεμιφένη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μέση μείωση από την τιμή αναφοράς του ποσοστού παραβασικών κυττάρων και του κολπικού pH και με στατιστικά σημαντική μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς του ποσοστού επιφανειακών κυττάρων, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($P < 0,001$ για κάθε παράμετρο) στις εβδομάδες 4 και 12. Αυτή η βελτίωση στις αντικειμενικές μετρήσεις (επιφανειακά και παραβασικά κύτταρα και pH) διατηρήθηκε στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οσπεμιφένη σε μια μακροχρόνια μελέτη διάρκειας έως και 52 εβδομάδων. Το μέγεθος του αποτελέσματος ήταν παρόμοιο και στις τρεις μελέτες (δοκιμές 15-50310 και 15-50821 και 15-50718).

Συμπτώματα (υποκειμενικές μετρήσεις)

Το πλέον ενοχλητικό σύμπτωμα (ΠΕΣ) αξιολογήθηκε κατά την έναρξη της μελέτης, καθώς και τις εβδομάδες 4 και 12 με την σοβαρότητα να βαθμολογείται ως ακολούθως: Απουσία=0, Ήπιο=1, Μέτριο=2, Σοβαρό=3. Ο Πίνακας 2 δείχνει τη μέση μεταβολή στη βαθμολογία σοβαρότητας του ΠΕΣ έπειτα από 12 εβδομάδες με τον συσχετιζόμενο στατιστικό έλεγχο για τη διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου για τις δοκιμές 15-50310 και 15-50821.

Πίνακας 2: Πρωτογενής ανάλυση αποτελεσματικότητας – μεταβολή από την έναρξη της δοκιμής έως την εβδομάδα 12 στο πλέον ενοχλητικό σύμπτωμα (ITT, LOCF)

Μελέτη	Ξηρότητα			Δυσπαρευνία		
	60 mg ΟΣΠ	Εικονικό φάρμακο	τιμή p (P)	60 mg ΟΣΠ	Εικονικό φάρμακο	τιμή p (P)
Δοκιμή 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Δοκιμή 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Ο Πίνακας 3 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν μεταβολή στο ΠΕΣ τους την εβδομάδα 12.

Ως «βελτίωση» ορίστηκε η μείωση στη βαθμολογία σοβαρότητας κατά 1 ή περισσότερο.

Ως «ανακούφιση» ορίστηκε η απουσία ή η παρουσία ήπιων μόνο συμπτωμάτων την εβδομάδα 12.

Η «ουσιαστική βελτίωση» περιοριζόταν στις ασθενείς που είχαν μέτριο ή σοβαρό ΠΕΣ κατά την έναρξη της δοκιμής και παρουσίασαν μεταβολή από σοβαρό σε ήπιο, ή από σοβαρό ή μέτριο σε απουσία συμπτώματος.

Πίνακας 3. Ποσοστό ασθενών με βελτίωση, ανακούφιση ή ουσιαστική βελτίωση του ΠΕΣ έπειτα από 12 εβδομάδες λήψης οσπεμιφένης έναντι εικονικού φαρμάκου (ITT, LOCF)

	Βελτίωση		Ανακούφιση		Ουσιαστική βελτίωση	
	60 mg ΟΣΠ	Εικονικό φάρμακο	60 mg ΟΣΠ	Εικονικό φάρμακο	60 mg ΟΣΠ	Εικονικό φάρμακο
Δοκιμή 15-50310 Ξηρότητα	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Δοκιμή 15-50821 Ξηρότητα	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Δοκιμή 15-50310 Δυσπαρευνία	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Δοκιμή 15-50821 Δυσπαρευνία	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

Σε αμφοτέρες τις μελέτες παρατηρήθηκε μια τάση στη βελτίωση του ΠΕΣ από την τιμή αναφοράς την εβδομάδα 4 υπέρ της οσπεμιφένης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Κλινική ασφάλεια

Συνολικά στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές της οσπεμιφένης, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση έλαβε χώρα με συχνότητα περίπου 3,65 περιστατικών ανά 1.000 ανθρωποέτη ασθενών στη δόση 60 mg οσπεμιφένης (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,44 έως 13,19) έναντι 3,66 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωποέτη ασθενών για το εικονικό φάρμακο (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,09 έως 20,41. Ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,0).

Η ενδομητριακή ασφάλεια στις γυναίκες αξιολογήθηκε κατά την έναρξη της δοκιμής και στις 12 εβδομάδες στις δύο μελέτες φάσης 3 διάρκειας 12 εβδομάδων (δοκιμές 15-50310 και 15-50821: οσπεμιφένη, n = 302, εικονικό φάρμακο, n = 301). Για τις ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη παράτασης της δοκιμής 15-50310 (οσπεμιφένη, n = 41, εικονικό φάρμακο, n = 18) και για τις ασθενείς στη μακροχρόνια μελέτη ασφάλειας διάρκειας 52 εβδομάδων (δοκιμή 15-50718: οσπεμιφένη, n = 276, εικονικό φάρμακο, n = 46), η ενδομητριακή ασφάλεια αξιολογήθηκε μέσω βιοψίας του ενδομητρίου κατά την έναρξη της δοκιμής και στις 12 εβδομάδες. Συνολικά, 317 ασθενείς που ελάμβαναν οσπεμιφένη και 64 ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε βιοψία κατά την έναρξη της δοκιμής, καθώς και την εβδομάδα 52. Σε κανένα από τα δύο χρονικά σημεία δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου.

Υπήρξε μία ασθενής (0,3%) στην ομάδα της οσπεμιφένης η οποία ανέπτυξε υπερπλασία του ενδομητρίου (απλή υπερπλασία χωρίς ατυπία) 88 ημέρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης. Καμία ασθενής, σε καμία από τις δύο ομάδες, δεν ανέπτυξε καρκίνο του ενδομητρίου ή καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια των δοκιμών. Συνολικά στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις σχετιζόμενες με το μαστό ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ της οσπεμιφένης και του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών, αλλά μη κλινικά σημαντικών, ευρημάτων κατά την ψηλάφηση των μαστών και τη μαστογραφία μειώθηκε στον πληθυσμό λήψης δόσης 60 mg οσπεμιφένης κατά τη μελέτη διάρκειας 1 έτους (δοκιμή 15-50718) από 1,6% σε 0,6% και από 11,8% σε 8,1% αντίστοιχα. Αντίθετα, τα παθολογικά, μη κλινικά σημαντικά ευρήματα στη μαστογραφία αυξήθηκαν στον πληθυσμό λήψης του εικονικού φαρμάκου από 6,5% σε 8,3%. Δεν υπήρξαν παθολογικά ευρήματα κατά την ψηλάφηση των μαστών στην ομάδα λήψης του εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη ή κατά την ολοκλήρωση της μελέτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την οσπεμιφένη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΑΚΑ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η οσπεμιφένη απορροφάται ταχέως έπειτα από την από του στόματος χορήγηση, με τιμή T_{max} περίπου 3 - 4 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης μετά από λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της οσπεμιφένης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η μέση τιμή της C_{max} και της AUC_{0-24hr} της οσπεμιφένης ήταν 785 ng/mL και 5.448 ng•hr/mL, αντίστοιχα, έπειτα από επανειλημμένες δόσεις 60 mg οσπεμιφένης άπαξ ημερησίως μετά από λήψη τροφής.

Όταν η οσπεμιφένη χορηγείται με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, η τιμή C_{max} και η τιμή AUC είναι 2,5 και 1,9 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, με χαμηλότερη μεταβλητότητα σε σχέση με τη λήψη σε κατάσταση νηστείας. Γεύμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδήγησε σε περίπου διπλάσια αύξηση της έκθεσης στην οσπεμιφένη και γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδήγησε σε περίπου τριπλάσια αύξηση της έκθεσης στην οσπεμιφένη σε δύο μελέτες επίπτωσης της τροφής με μορφή δισκίου διαφορετική από την εμπορική. Συνιστάται η οσπεμιφένη να λαμβάνεται με τροφή την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Κατανομή

Η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό (και οι δύο > 99%) στις πρωτεΐνες του ορού. Ο διαχωρισμός κυττάρων πλάσματος/αίματος της [^{14}C]-οσπεμιφένης (<3%) και της [^{14}C]-4-υδροξυοσπεμιφένης (<2%) είναι χαμηλός. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 448 l.

Βιομετασχηματισμός

Η οσπεμιφένη και ο κύριος μεταβολίτης της, η 4-υδροξυοσπεμιφένη, μεταβολίζονται από πολλαπλές μεταβολικές οδούς. Τα κύρια εμπλεκόμενα ένζυμα είναι τα UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 και UGT1A8, και τα CYP2C9, CYP3A4 και CYP2C19. Σε μια μελέτη ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο, ο κύριος μεταβολίτης, η 4-υδροξυοσπεμιφένη, παρατηρήθηκε ότι υφίσταται απέκκριση περιοριζόμενη από τον ρυθμό σχηματισμού (με $t_{1/2}$ παρόμοια με αυτήν της γονικής ουσίας). Η κύρια ραδιενεργός συνιστώσα τόσο στο πλάσμα όσο και στα κόπρανα ήταν η οσπεμιφένη και ο κύριος μεταβολίτης η 4-υδροξυοσπεμιφένη. Η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη ευθύνονται για περίπου το 20% και το 14% του συνόλου της ραδιενέργειας στον ορό, αντίστοιχα. Η φαινόμενη ολική κάθαρση από τον οργανισμό είναι 9,16 l/ώρα με χρήση πληθυσμιακής προσέγγισης.

In vitro, η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη δεν ανέστειλαν ούτε επήγαν τη δράση των ενζύμων CYP450 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. *In vitro*, η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη ανέστειλαν την γλυκουρονιδίωση μέσω UGT1A3 και UGT1A9 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Σε μελέτες *in vitro* η οσπεμιφένη αποτελεί ασθενή αναστολέα για τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 και CYP2D6. Επιπλέον, μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η οσπεμιφένη αποτελεί ασθενή επαγωγέα για τα CYP2B6 και CYP3A4. Σε *in vitro* μελέτες, η οσπεμιφένη και η 4-υδροξυοσπεμιφένη δεν ανέστειλαν την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp), την πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, το OATP1B3, το OCT2, τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3 ή της πρωτεϊνικής αντλίας εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Είναι άγνωστο αν η οσπεμιφένη αποτελεί υπόστρωμα για την BCRP στο έντερο. Γι' αυτόν το λόγο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή εφόσον η οσπεμιφένη χορηγείται με έναν αναστολέα της BCRP.

Αποβολή

Η φαινόμενη τελική ημιζωή της οσπεμιφένης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι περίπου 25 ώρες. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος της [³-H]-οσπεμιφένης σε κατάσταση νηστείας, περίπου το 75% και το 7% της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και τα ούρα αντίστοιχα. Λιγότερο από 0,2% της δόσης της οσπεμιφένης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα. Μετά από μοναδική χορήγηση από του στόματος 60 mg οσπεμιφένης μετά από λήψη τροφής, το 17,9%, 10,0% και 1,4% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα ως οσπεμιφένη, 4-υδροξυοσπεμιφένη και 4'-υδροξυοσπεμιφένη, αντίστοιχα. Η μοίρα του υπόλοιπου ποσοστού είναι άγνωστη αλλά θα μπορούσε να υφίσταται γλυκουρονίδωση (σχηματισμός μεταβολιτών).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η οσπεμιφένη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά μετά από λήψη τροφής εντός του εύρους δόσης από 60 mg έως 240 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της οσπεμιφένης στο μελετηθέν ηλικιακό εύρος των (40-80) ετών. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τις ηλικιωμένες ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με την οσπεμιφένη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ελάχιστο οδό αποβολής. Λιγότερο από το 0,2% της δόσης της οσπεμιφένης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση στην οσπεμιφένη αυξήθηκε κατά περίπου 20% συγκριτικά με τα υγιείς εξομοιωμένους μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και υγιών ατόμων. Αυτή η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η οσπεμιφένη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της οσπεμιφένης επηρεάζεται ελαφρώς μόνο από την ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child Pugh 5 – 9) σε σύγκριση με υγιείς εξομοιωμένους μάρτυρες. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία η έκθεση στην οσπεμιφένη και στην 4-υδροξυοσπεμιφένη ήταν περίπου 30% και 70% υψηλότερη. Αυτές οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική της οσπεμιφένης λόγω μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές, δεδομένης της εγγενούς μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής της οσπεμιφένης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της οσπεμιφένης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά κατηγορία Child-Pugh > 9).

Φύλο

Το Senshio ενδείκνυται προς χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Φυλή

Οι οφειλόμενες στη φυλή διαφορές στη φαρμακοκινητική έχουν μελετηθεί σε 1.091 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων 93,1% λευκών, 3,9% μαύρων, 1,8% Ασιατισσών και 1,1% άλλων γυναικών σε δοκιμές ΑΚΑ. Δεν υπάρχουν ευδιάκριτες διαφορές στις συγκεντρώσεις της οσπεμιφένης στο πλάσμα μεταξύ αυτών των ομάδων. Ωστόσο, η επιρροή της φυλής δεν μπορεί να διασαφηνιστεί οριστικά.

Άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2C9

Τόσο το CYP2C9 όσο και το CYP3A4 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της οσπεμιφένης. Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, αύξησε 1,4 φορές την AUC της οσπεμιφένης. Στα άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2C9, η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του CYP3A4 ενδέχεται να αυξήσει σε μεγαλύτερο βαθμό τη συστηματική συγκέντρωση της οσπεμιφένης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χορήγηση της οσπεμιφένης με ισχυρούς/μέτριους αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με γνωστό ή πιθανολογούμενο πτωχό μεταβολισμό του CYP2C9 βάσει προσδιορισμού του γονότυπου ή ιστορικού/προηγούμενης εμπειρίας με άλλα υποστρώματα του CYP2C9.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους *cynomolgus* τα κύρια στοχευόμενα όργανα για την τοξικότητα ήταν η ωοθήκη, η μήτρα και το ήπαρ. Οι σχετιζόμενες με την οσπεμιφένη μεταβολές συμπεριελάμβαναν ωοθηκικές θυλακικές κύστες, ατροφία στρώματος του ενδομητρίου και υπερτροφία/υπερπλασία ενδομητρίου, οι οποίες συνάδουν με τη φαρμακοκινητική δράση της οσπεμιφένης στο υγιές ζώο με φυσιολογικό κύκλο. Στο ήπαρ παρατηρήθηκαν υπερτροφία των ηπατοκυττάρων ή αυξημένη αποθήκευση γλυκογόνου, αύξηση της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP). Συνολικά, αυτά τα ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της επαγωγής των ισοενζύμων CYP και θεωρούνται ανταποκρίσεις προσαρμογής χωρίς ιστοπαθολογικά σημεία ηπατικής βλάβης. Δεν προσδιορίστηκαν μεταβολές στις βιοχημικές αιματολογικές παραμέτρους, όπως η ALT ή η ALP στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οσπεμιφένη σε κλινικές μελέτες. Λαμβανόμενες υπόψη συνδυαστικά, οι ηπατικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων θεωρούνται μεταβολές προσαρμογής οφειλόμενες στην ενζυμική επαγωγή και, δεδομένης της απουσίας οποιωνδήποτε κλινικών σημείων, δεν θεωρείται πιθανό να αποτελέσουν ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια για τον άνθρωπο.

Η οσπεμιφένη δεν είχε μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο δράση κατά την αξιολόγηση σε μια τυπική σειρά δοκιμών *in vitro* και *in vivo*.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που πραγματοποιήθηκε σε θηλυκά ποντίκια, η οσπεμιφένη προκάλεσε σχετιζόμενες με τη θεραπεία αυξήσεις στα νεοπλασματικά ευρήματα στο επινεφρίδιο και την ωοθήκη. Η συστηματική έκθεση (AUC) σε αυτές τις δόσεις ήταν 2,1, 4,0 και 4,7 φορές μεγαλύτερη της AUC σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 60 mg/ημέρα. Στο επινεφρίδιο, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επινεφριδιακών υποκαψικών όγκων και όγκων του φλοιού των επινεφριδίων σε ζώα που έλαβαν υψηλή δόση. Στην ωοθήκη, υπήρξε αύξηση των στρωματικών όγκων της γεννητικής χορδής, των σωληνοστρωματικών όγκων, των όγκων κοκκιωδών κυττάρων και των ωχρινωμάτων σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθη σε αρουραίους, καταγράφηκε σαφής αύξηση σε κυρίως καλοήθεις θυμικούς όγκους σε όλα τα επίπεδα δόσης της οσπεμιφένης. Αυτό το αποτέλεσμα πιθανώς να οφειλόταν στην αντιοιστρογονική δράση της οσπεμιφένης σε αυτόν τον ιστό-στόχο, η οποία εξασθενίζει τη διαδικασία φυσιολογικής θυμικής παλινδρόμησης (ατροφία) που επάγεται από τα οιστρογόνα και ξεκινά κατά την εφηβεία. Στο ήπαρ, καταγράφηκε αύξηση των ηπατοκυτταρικών όγκων σε όλα τα επίπεδα δόσης της οσπεμιφένης. Η συστηματική έκθεση (AUC) στις χορηγηθείσες δόσεις ήταν 0,3, 1,0 και 1,2 φορές μεγαλύτερη της AUC σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκαν 60 mg/ημέρα.

Συνολικά, η ανάπτυξη όγκων σε αυτές τις μελέτες θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα ειδικών για τα τρωκτικά ορμονικών μηχανισμών, όταν αυτά υποβάλλονται σε θεραπεία κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής. Αυτά τα ευρήματα είναι απίθανο να έχουν κλινική συνάφεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η οσπεμιφένη δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια. Σε μια μελέτη αναπαραγωγής δύο γενεών για την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη, η οσπεμιφένη προκάλεσε αυξημένη συχνότητα μετεμφυτευτικής απώλειας, αυξημένο αριθμό νεκρών νεογνών κατά τη γέννηση, καθώς

και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μεταγεννητικής απώλειας νεογνών στη γενιά F1. Στη μητρική γενιά F0, παρατηρήθηκε σημαντική παράταση της κυοφορίας. Ωστόσο, όλες οι εκθέσεις ήταν πολύ χαμηλότερες από την προβλεπόμενη ανθρώπινη έκθεση. Η παρατηρηθείσα δράση στην αναπαραγωγή θεωρείται ότι σχετίζεται με τη δράση της οσπεμιφένης στους οιστρογονικούς υποδοχείς. Δεν διενεργήθηκαν μελέτες γονιμότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου (E 551)
Στεατικό μαγνήσιο (E 578)
Μαννιτόλη (E 421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Ποβιδόνη (E 1201)
Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπου Α)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E 464)
Μονοένυδρη λακτόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Τριακετίνη (E 1518)
Πολυαιθυλενικές γλυκόλες (E 1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC/PVdC-Αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας 7, 28 ή 84 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/978/001
EU/1/14/978/002
EU/1/14/978/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Senshio 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οσπεμιφένη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg οσπεμιφένης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
28 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/978/001 7 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/14/978/002 28 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/14/978/003 84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Senshio

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Senshio 60 mg, δισκία
οσπεμφόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shionogi

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πεμ.
Παρ.
Σαβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Senshio 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία οσπεμιφένη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Senshio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Senshio
3. Πώς να πάρετε το Senshio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Senshio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Senshio και ποια είναι η χρήση του

Το Senshio περιέχει τη δραστική ουσία οσπεμιφένη. Η οσπεμιφένη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που δεν περιέχουν ορμόνες και λέγονται «εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων» (SERM).

Το Senshio χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γυναικών με μέτρια έως σοβαρά μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα εντός και εκτός του κόλπου, όπως ο κνησμός, η ξηρότητα, το αίσθημα καύσου και ο πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή (δυσπαρευνία). Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως αιδουϊκή και κολπική ατροφία. Προκαλείται από μια ελάττωση των επιπέδων της γυναικείας ορμόνης, οιστρογόνου. Όταν συμβαίνει αυτό, τα κολπικά τοιχώματα γίνονται λεπτότερα. Αυτό συμβαίνει φυσιολογικά μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακά).

Το Senshio ενεργεί με τρόπο παρόμοιο με ορισμένες από τις χρήσιμες δράσεις των οιστρογόνων, βοηθώντας στη βελτίωση αυτών των συμπτωμάτων και των υποκείμενων αιτιών της αιδουϊκής και κολπικής ατροφίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Senshio

Μην πάρετε το Senshio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οσπεμιφένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε ή είχατε ποτέ στο παρελθόν θρόμβο αίματος σε φλέβα (θρόμβωση), για παράδειγμα, στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) ή τα μάτια (θρόμβωση των αμφιβληστροειδικών φλεβών).
- αν έχετε ανεξήγητη κολπική αιμορραγία.
- αν ο γιατρός σας πιστεύει ότι ενδεχομένως να έχετε καρκίνο του μαστού ή αν υποβάλλεστε σε θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού.
- αν ο γιατρός σας πιστεύει ότι ενδεχομένως να έχετε ή αν υποβάλλεστε σε θεραπεία για καρκίνο ευαίσθητο στα οιστρογόνα, όπως καρκίνο της μήτρας.
- αν έχετε υπερβολική πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας, όπως υπερπλασία του ενδομητρίου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αφού ξεκινήσετε τη λήψη του Senshio θα πρέπει να επισκέπτεστε τακτικά το γιατρό σας για έλεγχο (τουλάχιστον μία φορά το χρόνο). Κατά τη διάρκεια αυτών των ελέγχων, συζητήστε με το γιατρό σας τα οφέλη και τους κινδύνους της συνέχισης της θεραπείας με το Senshio.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Senshio αν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς.

- Οποιοσδήποτε κοντινός συγγενής σας έχει εμφανίσει ποτέ θρόμβο αίματος στο πόδι, τον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο.
- Έχετε σοβαρή παχυσαρκία (ΔΜΣ >30 kg/m²).
- Πάσχετε από ένα αυτοάνοσο νόσημα που λέγεται συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ).
- Έχετε υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή αν ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι διατρέχετε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Πάσχετε από οποιαδήποτε γυναικολογική ασθένεια πέραν της αιδοϊκής και κολπικής ατροφίας.
- Είχατε στο παρελθόν καρκίνο του μαστού.

Κατά τη χρήση του Senshio

- Αν δεν είστε σε θέση να περπατήσετε για πολλή ώρα ή κάθεστε για πολλή ώρα στην ίδια θέση λόγω σοβαρής χειρουργικής επέμβασης, σοβαρού τραυματισμού ή ασθένειας. Αυτό μπορεί να αποτρέψει την καλή κυκλοφορία του αίματος και ενδέχεται να αυξήσει προσωρινά τον κίνδυνο που διατρέχετε να εμφανίσετε θρόμβους αίματος. Γι' αυτόν το λόγο θα πρέπει να απευθυνθείτε αμέσως στο γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να διακόψετε τη θεραπεία τουλάχιστον 4 με 6 εβδομάδες πριν από σημαντική χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια μακράς περιόδου κατάκλισης, π.χ. λόγω τραυματισμού ή ασθένειας. Η θεραπεία με το Senshio μπορεί να ξεκινήσει ξανά μόλις ανακτήσετε την κινητικότητά σας και σε συνεργασία με το γιατρό σας.
- Αν τυχόν εμφανίσετε κολπική αιμορραγία κατά τη λήψη του Senshio ή σύντομα μετά τη διακοπή λήψης του, **θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας.**
- Αν εμφανίσετε σημάδια θρόμβου αίματος, όπως επώδυνο οίδημα και ερυθρότητα στα πόδια, ξαφνικό πόνο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή ή εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη χρήση του Senshio, **σταματήστε τη λήψη του Senshio και απευθυνθείτε αμέσως σε γιατρό.**

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες.

Άλλα φάρμακα και Senshio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μη λαμβάνετε το Senshio με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα

- Οιστρογόνα.
- Οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που λέγονται SERM, όπως ταμοξιφαίνη, τορεμιφαίνη, βαζεδοξифένη και ραλοξифαίνη.

Συζητήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το Senshio με:

- Φλουκοναζόλη (ένα φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων) καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει την ποσότητα οσπεμιφένης στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μελετήσει το ενδεχόμενο να διακόψει τη θεραπεία με το Senshio ενώ λαμβάνετε φλουκοναζόλη.
- Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μείωση της δράσης του Senshio:
 - Ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη, οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της φυματίωσης.
 - Καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση σπασμών/επιληπτικών κρίσεων (αντισπασμωδικά).
 - St. John's Wort, ένα φυτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται ορισμένες φορές για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.
 - Ορλιστάτη, η οποία χρησιμοποιείται ορισμένες φορές για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.
- Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς οι συγκεντρώσεις τους μπορεί να αυξηθούν κατά τη λήψη του Senshio:
 - Μεθορμίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη Τύπου II.
 - Ασικλοβίρη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των στοματικών ελκών και του έρπητα των γεννητικών οργάνων.
 - Γκανσικλοβίρη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από έναν ιό που λέγεται κυτταρομεγαλοϊός.
 - Οξαλιπλατίνη, ένα αντικαρκινικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μεταστατικού) καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Senshio ενδείκνυται προς χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από έγκυες γυναίκες, γυναίκες που εξακολουθούν να μπορούν να κάνουν παιδιά ή γυναίκες που θηλάζουν διότι δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Senshio σε έγκυες ή προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Senshio. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Senshio δεν έχει καμία ή έχει πολύ μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Senshio περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Senshio περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Senshio

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο, λαμβανόμενο από το στόμα την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Το Senshio θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τροφή.

Το Senshio πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σάς πει ο γιατρός σας.

Ασθενείς με ηπατική νόσο

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται αν η ηπατική σας λειτουργία είναι σημαντικά μειωμένη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Senshio από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που πρέπει, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Senshio

Αν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, θα πρέπει να το πάρετε (μαζί με τροφή) μόλις το θυμηθείτε, την ίδια ημέρα. Μην πάρετε δύο δισκία σε μία μέρα για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Senshio

Δεν θα ωφεληθείτε από την δράση του Senshio αν σταματήσετε τη λήψη του χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τις επιπτώσεις της διακοπής της θεραπείας και θα συζητήσει επίσης μαζί σας άλλες δυνατότητες θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν έως και σε 1 στα 10 άτομα):

- Δοίμωση των γεννητικών οργάνων που προκαλείται από μύκητα (μονιλίαση)
- Εξάνψεις (συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής εφίδρωσης)
- Μυϊκές κράμπες
- Κολπικές εκκρίσεις ή εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων
- Εξάνθημα
- Πονοκέφαλος
- Κολπική αιμορραγία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν έως και σε 1 στα 100 άτομα):

- Πάχυνση του εσωτερικού της μήτρας (ενδομητρίου) όπως παρατηρείται σε υπερηχογραφική εξέταση (υπερτροφία του ενδομητρίου).
- Αλλεργική αντίδραση. Τα συμπτώματα της αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, δερματικό κνησμό, επηρμένες (ανασηκωμένες) περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση), διόγκωση της γλώσσας και του λαιμού, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Senshio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Senshio

- Η δραστική ουσία είναι η οσπεμιφένη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg οσπεμιφένης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E 551), στεατικό μαγνήσιο (E 578), μαννιτόλη (E 421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), ποβιδόνη (E 1201), προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου), νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπου A) (βλέπε παράγραφο 2 «Το Senshio περιέχει νάτριο»).
 - Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη (E 464), μονοένυδρη λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το Senshio περιέχει λακτόζη»), διοξείδιο του τιτανίου (E 171), τριακετίνη (E 1518), πολυαιθυλενική γλυκόλη (E 1521).

Εμφάνιση του Senshio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Senshio 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι ελλειψοειδή, αμφίκυρτα, λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (με μήκος 12 mm και πλάτος 6,45 mm περίπου), που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη «60» στη μία πλευρά.

Είναι συσκευασμένα σε κυψέλες και είναι διαθέσιμα σε μεγέθη συσκευασίας των 7, 28 ή των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, RO, SE, SI, SK
Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf./Тél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

ES
Shionogi SLU
Tel: +34 911 239 258
contacta@shionogi.eu

PT
Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.
Tel: +351215810558
info@lifewell.pt

DE
Shionogi GmbH
Tel: +49 (0) 30 2062980 66
kontakt@shionogi.eu

IT
Shionogi Srl
Tel: +39 06 94 805 118
contattaci@shionogi.eu

FR
Shionogi SAS
Tél: +33 (0) 186655806
contactfrance@shionogi.eu

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.