

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Senshio 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg ospemifeno.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,82 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovalios, abipus išgaubtos, baltos ar balkšvos, 12 mm x 6,45 mm matmenų plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Senshio skirtas vidutinio sunkumo ar sunkiai simptominei vulvovaginalinei atrofijai (VVA) gydyti moterims po menopauzės.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 60 mg tabletė, vartojama kartą per parą valgio metu kasdien tuo pačiu laiku.

Praleidus dozę, ją reikia išgerti valgio metu iš karto, kai tik pacientė prisimena. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią dieną.

Senyvoms pacientėms

Vyresnėms nei 65 metų pacientėms dozės koreguoti nereikia (žr.5.2 skyrių).

Inkstų sutrikimas

Pacientėms, kurioms yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr.5.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Ospemifeno vartojimas pacientėms, kurioms yra sunkus kepenų sutrikimas, neištirtas, todėl tokioms pacientėms Senshio vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ospemifenas nėra skirtas vaikų populiacijai vidutinio sunkumo ar sunkios simptominės VVA indikacijai moterims po menopauzės.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vieną tabletę reikia praryti visą kartą per parą valgio metu, ją reikia vartoti kasdien tuo pačiu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvūs arba anksčiau pasireiškę venų tromboembolijos reiškiniai (VTE), įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir tinklainės venų trombozę.
- Nepaaiškinamas kraujavimas iš makšties.
- Pacientės, kurioms įtariamas krūties vėžys, arba pacientės, kurioms taikomas aktyvus krūties vėžio gydymas (įskaitant pagalbinį gydymą) (žr. 4.4 skyrių).
- Įtariamas arba aktyvus nuo lyties hormonų priklausantis piktybinis darinys (pvz., endometriumo vėžys).
- Pacientės, kurioms yra endometriumo hiperplazijos požymių ar simptomų; saugumas šiai pacienčių grupei neiširtas.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Vulvovaginalinei atrofijai gydyti ospemifeną reikia skirti tik esant simptomams, kurie neigiamai veikia gyvenimo kokybę (pvz., dispareunija ir makšties sausumas). Visais atvejais reikia atidžiai įvertinti riziką ir naudą ne rečiau kaip kartą per metus, atsižvelgiant į kitus menopauzės simptomus, poveikį gimdai ir krūtų audiniams, tromboembolijos ir cerebrovaskulinių reiškinių riziką. Ospemifeną galima toliau vartoti, jei nauda yra didesnė už riziką.

Endometriumo duomenys

Atliekant klinikinius tyrimus, po 12 mėnesių (vertinant pagal protokole nurodytą ultrasonografiją) nustatytas vidutinis 0,8 mm endometriumo sustorėjimas, padidėjusio kraujavimo iš makšties ar tepimo ospemifenu gydytoje grupėje, palyginti su placebo gydyta grupe, nenustatyta. Jei kraujavimas ar tepimas pasireiškia vartojant vaistą arba tęsiasi nutraukus gydymą, tai reikia visada iširti, galbūt atliekant ir endometriumo biopsiją, kad būtų atmesta endometriumo piktybinio darinio tikimybė. Po 1 gydymo metų endometriumo hiperplazijos dažnis buvo 0,3% (1 atvejis 317 biopsijų), viršutinė 95% patikimumo riba buvo 1,74% (žr. 5.1 skyrių). Moterims po menopauzės, kurios buvo gydomos ospemifenu iki 1 metų, gerybiniai endometriumo polipai nustatyti 0,4%, palyginti su 0,2% moterų, kurios vartojo placebo.

Venų tromboembolijos reiškiniai (angl. *venous thromboembolic events*, VTE)

Venų tromboembolijos (giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos) rizika vartojant kitus selektyviuosius estrogenų receptorių modulatorius (SERM) padidėja. Su ospemifenu vartojimu susijusios VTE rizikos negalima atmesti. Tarp bendrai pripažintų VTE rizikos veiksnių yra vyresnis amžius, šeimos anamnezė, sunkus nutukimas ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ir sisteminė raudonoji vilkligė (SRV). VTE rizika laikinai padidėja ilgalaikės imobilizacijos, sunkios traumos ar didelės operacijos atveju. Ospemifeno vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 4-6 savaitėms iki ilgalaikės imobilizacijos ir jos metu (pvz., pooperacinio sveikimo, ilgalaikio lovos režimo laikotarpiu). Gydymą reikia tęsti tik pasibaigus imobilizacijai.

Jei VTE pasireiškė pradėjus gydymą, gydymą reikia nedelsiant nutraukti. Pacientėms reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, pasireiškus galimam tromboembolijos simptomui (pvz., skausmingam kojos patinimui, staigiam krūtinės skausmui, dispnėjai).

Cerebrovaskuliniai reiškiniai

Cerebrovaskulinių reiškinių rizika gali padidėti vartojant kitus SERM. Su ospemifeno vartojimu susijusios cerebrovaskulinių reiškinių rizikos negalima atmesti. Tai reikia apsvarstyti skiriant ospemifeną moterims po menopauzės, kurioms anksčiau pasireiškė insultas arba yra kitų reikšmingų insulto rizikos veiksnių.

Esama kita ginekologinė patologija, išskyrus makšties atrofijos požymius

Klinikinių tyrimų duomenų apie ospemifeno vartojimą pacientėms, kurioms yra kitų ginekologinių būklių, nepakanka. Prieš pradedant gydymą ospemifenu, bet kokią papildomą patologiją rekomenduojama ištirti ir atitinkamai gydyti.

Krūties vėžys

Oficialių ospemifeno tyrimų moterims, kurioms anksčiau nustatytas krūties vėžys, neatlikta. Duomenų apie Senshio vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, vartojamais ankstyvam ar pažengusiam krūties vėžiui gydyti, nėra. Todėl vartoti ospemifeną VVA gydyti reikia tik užbaigus krūties vėžio gydymą, įskaitant pagalbinį gydymą.

Karščio pylimas

Ospemifenas gali padidinti karščio pylimo dažnį, jis nėra veiksmingas mažinant karščio pylimą, susijusį su sumažėjusiu estrogenų kiekiu. Kai kuriems pacientams, kuriems šių simptomų nėra, karščio pylimas gali pasireikšti pradėjus gydymą. Maždaug 1% tiriamųjų nutraukė dalyvavimą 2 ir (arba) 3 fazės klinikinėje programoje dėl karščio pylimo.

Vartojimas kartu su flukonazolu

Vartoti ospemifeną kartu su flukonazolu rekomenduojama atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Jei būtina dėl pablogėjusio toleravimo, ospemifeno vartojimą reikia nutraukti, kol truks gydymas flukonazolu.

Sudėtyje yra laktozės

Senshio sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sudėtyje yra natrio

Senshio tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ospemifenui

Flukonazolas, vidutinio stiprumo CYP3A / vidutinio stiprumo CYP2C9 / stiprus CYP2C19 inhibitorius, padidino ospemifeno plotą po kreive (AUC) 2,7 karto. Šie rezultatai rodo, kad tikėtina, jog vartojant ospemifeną kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A4 ir CYP2C9 aktyvumą (pvz., flukonazolą), gali panašiai padidėti ospemifeno ekspozicija. Todėl vartoti ospemifeną kartu su flukonazolu rekomenduojama atsargiai. Pablogėjusio ospemifeno toleravimo atveju ospemifeno vartojimą reikia nutraukti, kol truks gydymas flukonazolu.

Ketokonazolas, stiprus CYP3A4 inhibitorius ir vidutinio stiprumo P glikoproteino inhibitorius, padidino ospemifeno AUC 1,4 karto. Šis padidėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu, atsižvelgiant į būdingą ospemifeno farmakokinetikos kintamumą. Todėl nėra priežasties tikėtis, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai sukeltų kliniškai reikšmingą ospemifeno ekspozicijos pokytį. Reikia vengti

vartoti ospemifeną kartu su stipriais / vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais pacientėms, kurioms nustatytas arba įtariamas blogas CYP2C9 metabolizmas, remiantis genotipavimu ar ankstesne ligos istorija / patirtimi vartojant kitus CYP2C9 substratus.

Rifampicinas, stiprus CYP3A / CYP2C9 induktorius, sumažino ospemifeno AUC 58%. Todėl tikėtina, kad vartojant ospemifeną kartu su stipriais fermentų induktoriais, pvz., karbamazepinu, fenitoinu, jonažolės preparatais ir rifabutinu, sumažės ospemifeno ekspozicija, dėl to gali sumažėti klinikinis poveikis.

UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 arba UGT1A8 slopinimas gali turėti įtakos ospemifeno ir (arba) 4-hidroksiospemifeno gliukuronidacijai.

Sveikoms tiriamosioms kartu per burną vartojant skrandžio pH didinantį vaistinių preparatų omeprazolą, ospemifeno absorbcija nepakinta.

Ospemifeno poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Atlikti sąveikos tyrimai naudojant CYP2C9 (varfarino), CYP3A4 (midazolamo), CYP2C19 ir CYP3A4 (omeprazolo) bei CYP2B6 (bupropiono) žymeklinius substratus. Ospemifenas nesukėlė reikšmingo substratų ekspozicijos pokyčio, tai rodo, kad ospemifenas šių fermentų aktyvumo *in vivo* nekeičia kliniškai reikšmingu mastu.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, ospemifenas ir pagrindinis jo metabolitas 4-hidroksiospemifenas slopino organinių katijonų transporterį (angl. *organic cation transporter*, OCT)1 *in vitro*. Todėl ospemifenas gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra OCT1 substratai (pvz., metformino, acikloviro, gancikloviro ir oksaliplatinos), koncentracijas.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, *in vitro* ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas slopino gliukuronidaciją daugiausia per UGT1A3 ir UGT1A9. Vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja UGT1A3 ir UGT1A9, farmakokinetikai įtakos gali turėti jų vartojimas kartu su ospemifenu, todėl šiuos preparatus kartu vartoti reikia atsargiai.

Ospemifeno vartojimo kartu su estrogenais ar kitais SERM, pvz., tamoksifenu, toremifenu, bazedoksifenu ir raloksifenu, saugumas neištyrtas ir vartoti kartu nerekomenduojama.

Dėl ospemifeno lipofiliškumo ir absorbcijos savybių sąveikos tarp ospemifeno ir tokių vaistinių preparatų, kaip orlistatas, negalima atmesti. Todėl ospemifeną vartoti kartu su orlistatu reikia atsargiai. Reikia kliniškai stebėti ospemifeno veiksmingumo mažėjimą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Senshio skirtas tik moterims po menopauzės, jo negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims. Pastojus gydymo ospemifenu metu, ospemifeno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Duomenų apie ospemifeno vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma.

Žindymas

Senshio neturi būti vartojamas žindymo metu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Senshio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra karščio pylimas (7,5%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasės tinkamiausią terminą ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnos	Nedažnos
Infekcijos ir infestacijos	Vulvovaginalinė kandidozė / mikožinės infekcijos	-
Imuninės sistemos sutrikimai	-	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui ^b Padidėjęs jautrumas ^b Patinęs liežuvis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^c	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas ^d	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas (įskaitant eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą)	Niežėjimas Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai	-
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Išskyros iš makšties Išskyros iš lytinių organų Kraujavimas iš makšties	Endometriumo hipertrofija ^a (sonografinis endometriumo storis)

^a Endometriumo hipertrofija yra MedDRA žodyno terminas, reiškiantis nustatytą sonografinį endometriumo storį.

^b Nustatytos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant nepageidaujamas reakcijas, išvardytas odos ir poodinio audinio sutrikimų eilutėje, patinusį liežuvį, ryklės edemą ir gerklės veržimą.

^c Lentelėje nurodytas galvos skausmo dažnis, nustatytas 2/3 fazės klinikiniais tyrimais, kurių metu dažnis 60 mg ospemifeno (5,4 %) ir placebo (5,9 %) grupėse buvo panašus.

^d Karščio pylimas, įskaitant hiperhidrozę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Ospemifenas buvo skiriamas tiriamosioms vienkartinėmis iki 800 mg per parą dozėmis ir kartotinėmis iki 240 mg per parą dozėmis 7 dienas ir iki 200 mg per parą dozėmis 12 savačių. Specifinio priešnuodžio perdozavus ospemifeną nėra. Perdozavus, reikia taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, remiantis pacientės požymiais ir simptomais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lytiniai hormonai ir lytinės sistemos modulatoriai, selektyvieji estrogenų receptorių modulatoriai, ATC kodas – G03XC05

Farmakodinaminis poveikis

Ospemifenas yra nesteroidinis selektyvusis estrogenų receptorių modulatorius.

Dėl po menopauzės sumažėjusio estrogenų kiekio pasireiškia VVA, kuriai būdingas sumažėjęs makšties epitelio ląstelių brendimas, progresuojantis makšties audinių vaskuliariškumo mažėjimas ir sumažėjusi lubrikacija. Glikogeno kiekis makšties epitelio ląstelėse taip pat mažėja, dėl to sumažėja *lactobacilli* kolonizacija ir padidėja makšties pH. Šie pokyčiai sukelia klinikinius požymius, tarp kurių yra makšties sausumas, paraudimas, petechija, pabalimas ir purumas gleivinėje. Šie pokyčiai taip pat gali sukelti lėtinius simptomus, susijusius su VVA, dažniausi iš kurių yra makšties sausumas ir dispareunija.

Ospemifeno biologinį veikimą sąlygoja ospemifeno ir pagrindinio jo metabolito jungimasis su estrogenų receptoriais (ER). Santykinis metabolito indėlis į farmakologinį poveikį sudaro apie 40%. Šis jungimasis suaktyvina kai kurių estrogenų signalinius kelius (agonizmas) ir blokuoja kitų estrogenų signalinius kelius (antagonizmas). Biologinio aktyvumo savybes žmonėms dažniausiai lemia pirminis junginys.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ospemifenui ir pagrindiniam jo metabolitui būdingas į estrogenų panašus poveikis makštyje, t. y., didina ląstelių brendimą ir makšties epitelio mucifikaciją. Pieno liaukose jiems būdingas daugiausiai antagonistinis poveikis estrogenams. Kauluose ospemifenui būdingas agonistinis aktyvumas. Gimdoje ospemifenui ir pagrindiniam jo metabolitui būdingas silpnas dalinis agonistinis / antagonistinis poveikis. Šie ikiklinikiniai duomenys atitinka klinikinių tyrimų duomenis, kuriais nustatyta ospemifeno nauda makšties fiziologijai be aiškaus į estrogenų panašaus poveikio krūties audiniams (žr. poskyrį „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ospemifeno klinikinis veiksmingumas ir saugumas nustatytas visų pirma atliekant du daugiacentrius, placebo kontroliuojamus 12 savaičių trukmės tyrimus (tyrimus 15-50310 ir 15-50821) bei trečią 52 savaičių trukmės ilgalaikio saugumo tyrimą (tyrimą 15-50718), kuriuose dalyvavo pacientės po menopauzės, kurioms nustatyta VVA. Šių tyrimų metu iš viso 1 102 tiriamosios vartojo 60 mg ospemifeno ir 787 tiriamosios vartojo placebo.

Dviejų 12 savaičių tyrimų (tyrimų 15-50310 ir 15-50821) metu 739 pacientės vartojo ospemifeną ir 724 pacientės vartojo placebo. Visos pacientės vartojo nehormoninį makšties lubrikantą, skirtą vartoti pagal poreikį, todėl poveikis veiksmingumo vertinamosioms baigtims ospemifeną vartojusiųjų grupėje papildė poveikį, pasiektą vartojant vien lubrikantą. Tyrimo populiaciją sudarė apskritai sveikos nuo 41 iki 80 metų (vidutinis amžius = 59 metai) moterys po menopauzės, kurioms pradinio įvertinimo metu nustatyta $\leq 5,0\%$ paviršinių ląstelių makšties tepinėlyje, makšties pH $> 5,0$ ir kurioms turėjo būti mažiausiai vienas vidutinio sunkumo ar sunkios VVA simptomas, kai pacientės turėjo pasirinkti labiausiai varginantį simptomą (LVS). Buvo vertinamas keturių pirminių vertinamųjų baigčių pokytis nuo pradinio įvertinimo: parabazalinių ląstelių ir paviršinių ląstelių procentinė dalis makšties tepinėlyje, makšties pH ir VVA LVS (sausumas ar dispareunija).

Ilgalaikis tyrimas (tyrimas 15-50718) buvo 52 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 426 moterys po menopauzės su sveika gimda. 363 (85,2%) tiriamosios iš tyrimo dalyvavusių 426 tiriamųjų buvo atsitiktinių imčių būdu atrinktos kartą per parą per burną vartoti 60 mg ospemifeno dozės, 63 (14,8%) tiriamosios buvo atsitiktinių imčių būdu atrinktos vartoti placebo. Vidutinis dalyvių amžius buvo 61,7 metų 60 mg ospemifeno grupėje ir 62,9 metų placebo grupėje.

Klinikinis veiksmingumas

Fiziologinis atsakas (objektyvūs rodikliai)

Ospemifenas (OSP) sumažino pomenopauzinius fiziologinius pokyčius. Atliekant du atskirus 12 savaičių pagrindinius tyrimus (tyrimus 15-50310 ir 15-50821), ospemifenas buvo susijęs su statistiškai reikšmingu vidutiniu parabazalinių ląstelių procentinės dalies ir makšties pH sumažėjimu bei statistiškai reikšmingu vidutiniu paviršinių ląstelių procentinės dalies padidėjimu, palyginti su placebo (kiekvieno parametro $P < 0,001$), po 4 ir 12 savaičių. Šis objektyvių rodiklių (paviršinių ir parabazalinių ląstelių bei pH) pagerėjimas išliko ospemifenu gydytoms moterims iki 52 savaičių trukmės ilgalaikio tyrimo metu. Poveikio dydis visuose trijuose tyrimuose (tyrimuose 15-50310, 15-50821 ir 15-50718) buvo panašus.

Simptomai (subjektyvūs rodikliai)

Labiausiai varginantis simptomas (LVS) buvo vertinamas pradinio įvertinimo metu ir po 4 bei 12 savaičių, taikant šį sunkumo balą: nėra = 0, lengvas = 1, vidutinio sunkumo = 2, sunkus = 3. 2 lentelėje parodytas vidutinis LVS sunkumo balo pokytis po 12 savaičių su susijusiais statistiniais skirtumu, palyginti su placebo, duomenimis tyrimų 15-50310 ir 15-50821 metu.

2 lentelė. Pirminė veiksmingumo analizė. Labiausiai varginančio simptomo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12 savaitės (ITT, LOCF)

Tyrimas	Sausumas			Dispareunija		
	60 mg OSP	Placebas	P vertė (P)	60 mg OSP	Placebas	P vertė (P)
Tyrimas 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Tyrimas 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

3 lentelėje parodyta tiriamųjų, kurioms nustatytas jų LVS pokytis po 12 savaičių, procentinė dalis. „Sumažėjimas“ buvo apibrėžiamas kaip sunkumo sumažėjimas 1 ar daugiau sunkumo balų. „Palengvėjimas“ buvo apibrėžiamas kaip jokių simptomų arba tik lengvi simptomai po 12 savaičių. „Reikšmingas sumažėjimas“ buvo taikomas tik pacientėms, kurioms pradinio įvertinimo metu buvo vidutinio sunkumo ar sunkus LVS ir kurioms sunkus LVS tapo lengvu arba sunkus ar vidutinio sunkumo LVS išnyko.

3 lentelė. Pacienčių, kurioms po 12 savaičių ospemifeno vartojimo, plg. su placebo, LVS sumažėjo, palengvėjo ar reikšmingai sumažėjo, procentinė dalis (ITT, LOCF)

	Sumažėjimas		Palengvėjimas		Reikšmingas sumažėjimas	
	60 mg OSP	Placebas	60 mg OSP	Placebas	60 mg OSP	Placebas
Tyrimas 15-50310	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
Sausumas	P = 0,0101		P = 0,0140		P = 0,0172	
Tyrimas 15-50821	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
Sausumas	P = 0,7134		P = 0,1380		P = 0,0385	
Tyrimas 15-50310	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
Dispareunija	P = 0,0255		P = 0,0205		P = 0,0799	
Tyrimas 15-50821	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
Dispareunija	P = 0,0000		P = 0,0001		P = 0,0006	

Abiejų tyrimų metu nustatyta LVS sumažėjimo nuo pradinio įvertinimo iki 4 savaitės ospemifeno naudai, palyginti su placebo, tendencija, nors šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Klinikinis saugumas

Visų placebo kontroliuojamų ospemifeno klinikinių tyrimų metu giliųjų venų trombozė pasireiškė maždaug 3,65 atvejo 1 000 pacientės metų vartojant 60 mg ospemifeno (95% pasikliautinis intervalas yra 0,44-13,19), palyginti su 3,66 atvejo 1 000 pacientės metų vartojant placebo (95% pasikliautinis intervalas yra 0,09-20,41; santykinė rizika yra 1,0).

Saugumas moterų endometriumui buvo vertinamas pradinio įvertinimo metu ir po 12 savaičių atliekant du 12 savaičių trukmės 3 fazės tyrimus (tyrimų 15-50310 ir 15-50821): ospemifenas, $n = 302$; placebo, $n = 301$). Tiriamosioms, baigusioms dalyvavimą tyrimo 15-50310 tęstiniame etape (ospemifenas, $n = 41$; placebo, $n = 18$) ir tiriamosioms, dalyvaujančioms ilgalaikiam 52 savaičių trukmės saugumo tyrimo (tyrime 15-50718: ospemifenas, $n = 276$; placebo, $n = 46$), saugumas endometriumui buvo vertinamas pagal endometriumo biopsiją, atliktą pradinio įvertinimo metu ir po 12 mėnesių. Biopsija pradinio įvertinimo metu ir po 52 savaičių buvo atlikta iš viso 317 tiriamosioms, vartojusioms ospemifeną, ir 64 tiriamosioms, vartojusioms placebo. Endometriumo hiperplazijos atvejų jokių laiko momentu nenustatyta.

Endometriumo hiperplazija pasireiškė vienai tiriamajai (0,3%) ospemifeno grupėje (paprastoji hiperplazija be atipijos), praėjus 88 dienoms po paskutinės tiriamojo vaisto dozės vartojimo. Tyrimų metu nė vienai tiriamajai nė vienoje grupėje nepasireiškė endometriumo vėžys ar krūties vėžys. Visų placebo kontroliuojamų ospemifeno klinikinių tyrimų metu reikšmingo skirtumo tarp ospemifeno ir placebo pagal su krūtimis susijusius nepageidaujamus reiškinius. 1 metų tyrimo (tyrimo 15-50718) metu nenormalių, bet kliniškai nereikšmingų duomenų dažnis, atlikus krūtų apčiuopą ir mamografiją populiacijoje, vartojusioje 60 mg ospemifeno, sumažėjo atitinkamai nuo 1,6% iki 0,6% ir nuo 11,8% iki 8,1%. Nenormalių, kliniškai nereikšmingų mamografijos duomenų, priešingai, placebo populiacijoje padaugėjo nuo 6,5% iki 8,3%. Pradinio įvertinimo metu arba tyrimo pabaigoje nenormalių krūtų apčiuopos duomenų placebo grupėje nebuvo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ospemifeno tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis VVA indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas ospemifenas greitai absorbuojamas, T_{max} pasiekama praėjus maždaug 3-4 valandos po dozės vartojimo pavalgius. Absoliutus ospemifeno biologinis prieinamumas neištirtas. Po kartotinių 60 mg ospemifeno dozių vartojimo kartą per parą pavalgius vidutinė ospemifeno C_{max} ir AUC_{0-24hr} buvo atitinkamai 785 ng/ml ir 5 448 ng•h/ml.

Kai ospemifenas vartojamas su riebiu maistu, C_{max} ir AUC yra atitinkamai 2,5 karto ir 1,9 karto didesnės, o kintamumas yra mažesnis nei vartojant nevalgius. Atliekant du maisto poveikio tyrimus, kurių metu buvo vartojamos kitos nei rinkoje platinamos tablečių formos, neriebus maistas sąlygojo ospemifeno ekspozicijos padidėjimą maždaug du kartus, riebus maistas sąlygojo ospemifeno ekspozicijos padidėjimą maždaug tris kartus. Ospemifeną rekomenduojama vartoti valgio metu kasdien tuo pačiu laiku.

Pasiskirstymas

Ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas gerai (abu > 99%) jungiasi su serumo baltymais. [¹⁴C]-ospemifeno (< 3%) ir [¹⁴C]-4-hidroksiospemifeno (< 2%) pasiskirstymas tarp plazmos ir kraujo ląstelių yra mažas. Tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 448 l.

Biotransformacija

Ospemifenas ir jo pagrindinis metabolitas 4-hidroksiospemifenas metabolizuojami keliais metabolizmo būdais; pagrindiniai fermentai yra UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ir UGT1A8 bei CYP2C9, CYP3A4 ir CYP2C19. Atliekant žmogaus masės balanso tyrimą, nustatyta, kad vyksta pagrindinio metabolito 4-hidroksiospemifeno susidarymo greičio ribojama eliminacija ($t_{1/2}$ panašus į pirminio junginio). Pagrindinis radioaktyvus komponentas plazmoje ir išmatose buvo ospemifenas ir pagrindinis metabolitas 4-hidroksiospemifenas. Ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas sudarė atitinkamai maždaug 20% ir 14% viso radioaktyvumo serume. Tariamasis bendrasis klirensas yra 9,16 l/h, taikant populiacijos metodą.

Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, *in vitro* ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas CYP450 fermentų neslopino ir neindukavo. Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, *in vitro* ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas slopino gliukuronidaciją per UGT1A3 ir UGT1A9. *In vitro* tyrimų metu ospemifenas yra silpnas CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ir CYP2D6 inhibitorius. Taip pat *in vitro* tyrimai parodė kad ospemifenas yra silpnas CYP2B6 ir CYP3A4 induktorius. Vartojant kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, *in vitro* tyrimų metu ospemifenas ir 4-hidroksiospemifenas neslopino P glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, organinių anijonų transporterio (OAT)1, OAT3 arba tulžies druskų eksportavimo siurblio (BSEP) transporterių. Nežinoma, ar ospemifenas yra BCRP substratas žarnyne. Todėl ospemifeną vartoti kartu su BCRP inhibitoriumi reikia atsargiai.

Eliminacija

Tariamasis ospemifeno galutinis pusinės eliminacijos laikas moterims po menopauzės yra maždaug 25 valandos. Išgėrus [³-H] ospemifeno nevalgius, atitinkamai maždaug 75% ir 7% dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Mažiau nei 0,2% ospemifeno dozės išsiskyrė nepakitusių pavidalu su šlapimu. Išgėrus vieną 60 mg ospemifeno dozę pavalgius, atitinkamai 17,9%, 10,0% ir 1,4% suvartotos dozės buvo pašalinta su išmatomis kaip ospemifenas, 4-hidroksiospemifenas ir 4'-hidroksiospemifenas. Nežinoma, kas atsitinka su likusia dalimi, tačiau tikriausiai susiformuoja gliukuronido metabolitai.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ospemifenui būdinga tiesinė farmakokinetika pavalgius vartojant nuo 60 mg iki 240 mg dozės.

Ypatingos populiacijos

Amžius

Kliniškai reikšmingų ospemifeno farmakokinetikos pokyčių tirtame amžiaus intervale (40-80 metų) nenustatyta. Senyvos pacientės dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Ospemifeno farmakokinetikos tyrimų su vaikų populiacija neatlikta.

Inkstų sutrikimas

Nepakitusios veikliosios medžiagos išsiskyrimas per inkstus yra nežymus eliminacijos kelias, mažiau nei 0,2% ospemifeno dozės pašalinama nepakitusių pavidalu su šlapimu. Pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų sutrikimas, ospemifeno ekspozicija padidėjo maždaug 20%, palyginti su sveikomis lyginamosiomis tiriamosiomis. Kliniškai svarbių farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų su sunkiu

inkstų sutrikimu ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. Šis skirtumas nėra laikomas kliniškai reikšmingu ir pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų sutrikimas

Ospemifeno daugiausiai metabolizuoja kepenys. Ospemifeno farmakokinetiką tik šiek tiek veikia lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (5-9 balai pagal *Child Pugh*), palyginti su sveikomis lyginamosiomis kontrolinėmis tiriamosiomis. Pacientams, kurioms yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, ospemifeno ir 4-hidroksiospemifeno ekspozicija buvo maždaug 30% ir 70% didesnė. Šie vidutinio sunkumo kepenų sutrikimo sukelti ospemifeno farmakokinetikos pokyčiai nėra laikomi kliniškai reikšmingais, atsižvelgiant į būdingą ospemifeno farmakokinetikos kintamumą. Pacientams, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurioms yra sunkus kepenų sutrikimas (> 9 balų *Child-Pugh* klasė), ospemifeno farmakokinetika neištirta.

Lytis

Senshio skirtas vartoti tik moterims po menopauzės.

Rasė

Farmakokinetikos skirtumai dėl rasės ištirti atliekant VVA tyrimus, dalyvaujant 1 091 moterų po menopauzės, įskaitant 93,1% baltadžių, 3,9% juodaodžių, 1,8% azijiečių ir 1,1% kitų. Pastebimų ospemifeno koncentracijos plazmoje skirtumų tarp šių grupių nebuvo, tačiau galutinai rasės įtakos nustatyti negalima.

Blogas CYP2C9 metabolizmas

CYP2C9 ir CYP3A4 dalyvauja ospemifeno metabolizme. Kartu vartojant ketokonazolą, stiprų CYP3A4 inhibitorių, ospemifeno AUC padidėjo 1,4 karto. Pacientams, kuriems nustatytas blogas CYP2C9 metabolizmas, kartu vartojant CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti sisteminė ospemifeno koncentracija. Todėl reikia vengti vartoti ospemifeno kartu su stipriais / vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas blogas CYP2C9 metabolizmas, remiantis genotipavimu ar ankstesne ligos istorija / patirtimi vartojant kitus CYP2C9 substratus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir krabaėdėmis (angl. *cynomolgus*) beždžionėmis, pagrindiniai toksinio poveikio veikiami organai buvo kiaušidės, gimda ir kepenys. Tarp su ospemifenu susijusių pokyčių buvo kiaušidžių folikulinės cistos, endometriumo stromos atrofija ir endometriumo hipertrofija ir (arba) hiperplazija, kuri atitiko ospemifeno farmakologinį aktyvumą sveikiems gyvūnams, kurių ciklas normalus. Esant kepenų hepatocitų hipertrofijai arba padidėjusiam glikogeno kaupimuisi, nustatytas padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) ir šarminės fosfatazės (ALP) aktyvumas. Apskritai šie rodikliai yra būdingi CYP izofermentų slopinimui ir yra laikomi adaptyviu atsaku be histopatologinių kepenų pažeidimo požymių. Klinikinių tyrimų metu ospemifenu gydomoms moterims po menopauzės kraujo biocheminių parametrų, pvz., ALT arba ALP, pokyčių nenustatyta. Paėmus kartu, kepenų pokyčiai, nustatyti bandomiesiems gyvūnams kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, laikomi adaptyviais pokyčiais dėl fermentų slopinimo ir, atsižvelgiant į klinikinių požymių nebuvimą, pavojaus saugumui žmonėms kelti neturėtų.

Vertinant standartiniu rinkiniu *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, ospemifenas nebuvo mutageniškas ar klastogeniškas.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su pelių patelėmis metu ospemifenas sukėlė su gydymu susijusį navikų antinksčiuose ir kiaušidėse padažnėjimą. Sisteminė ekspozicija (AUC) duodant šias dozes buvo 2,1, 4,0 ir 4,7 karto didesnė už AUC moterims po menopauzės, vartojusioms 60 mg per parą. Gyvūnams duodant didelę dozę, antinksčiuose dažniau nustatyta antinksčių subkapsulinių ląstelių ir antinksčių žievės navikų. Kiaušidėse padažnėjo lytinės drūžės-stromos navikai, kanalėlių stromos navikai, grūdėtųjų ląstelių navikai ir liuteomos visose gydymo grupėse.

Atliekant 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, nustatytas aiškus daugiausiai gerybinių navikų padažnėjimas, duodant visas ospemifeno dozes. Tikėtina, kad šį poveikį sąlygojo antiestrogeninis ospemifeno poveikis šiame audinyje-taikinyje, kuris silpnino fiziologinės užkrūčio liaukos involiucijos (atrofijos) procesą, skatinamą estrogenų, atsirandančių lytinio brendimo laikotarpiu. Kepenyse nustatytas padidėjęs hepatoceliulinių navikų skaičius, duodant visas ospemifeno dozes. Sisteminė ekspozicija (AUC) duodant šias dozes buvo 0,3, 1,0 ir 1,2 karto didesnė už AUC moterims po menopauzės, vartojusioms 60 mg per parą.

Apskritai manoma, kad navikų atsiradimą šių tyrimų metu sąlygojo graužikų specifiniai hormoniniai mechanizmai gydant jų reprodukcinį gyvenimo laikotarpį; nėra tikėtina, kad šie duomenys moterims po menopauzės būtų kliniškai reikšmingi.

Ospemifenas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ar triušiams. Atliekant dviejų kartų reprodukcijos tyrimą, tiriant poveikį prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, ospemifenas sąlygojo padažnėjusį vaisiaus žuvimą po implantacijos, padidėjusį negyvų jauniklių skaičių atsivedimo metu, taip pat padažnėjusį postnatalinį jauniklių žuvimą F1 kartoje. F0 vaikingų patelių kartoje buvo pastebėta pailgėjusi gestacija. Tačiau visa ekspozicija buvo daug mažesnė už numatomą ekspoziciją žmogui. Nustatytas poveikis reprodukcijai laikomas susijusiu su ospemifeno estrogenų receptorių aktyvumu. Vaisingumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Koloidinis silicio dioksidas (E 551)
Magnio stearatas (E 578)
Manitolis (E 421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Povidonas (E 1201)
Pregelifikuotas krakmolas (kukurūzų)
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Tabletę dengianti plėvelė

Hipromeliozė (E 464)
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas (E 1518)
Makrogoliai (E 1521)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVdC-aliuminio lizdinė plokštelė.

Pakuotėse yra 7, 28 ar 84 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017 CA Amsterdam

Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Senshio 60 mg plėvele dengtos tabletės
ospemifenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg ospemifeno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/978/001 7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/978/002 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/978/003 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Senshio

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Senshio 60 mg tabletės
ospemifenas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Shionogi

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Senshio 60 mg plėvele dengtos tabletės ospemifenas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Senshio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Senshio
3. Kaip vartoti Senshio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Senshio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Senshio ir kam jis vartojamas

Senshio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ospemifeno. Ospemifenas priklauso vaistų, kurių sudėtyje nėra hormonų, vadinamų selektyviaisiais estrogenų receptorių modulatoriais (SERM), grupei.

Senshio vartojamas moterims, kurioms yra vidutinio sunkumo ar sunkių pomenopauzinių simptomų makšties viduje ir išorėje, pvz., niežėjimas, sausumas, deginimas ir skausmas lytinių santykių metu (dispareunija). Tai vadinama moters išorinių lyties organų ir makšties atrofija. Ją sukelia sumažėjęs moteriškojo hormono estrogeno kiekis Jūsų organizme. Kai tai pasireiškia, gali suplonėti makšties sienelės. Tai atsitinka natūraliai po menopauzės.

Senshio veikimas panašus į tam tikrą naudingą estrogeno poveikį, padedant mažinti šiuos simptomus ir pagrindines moters išorinių lyties organų ir makšties atrofijos priežastis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Senshio

Senshio vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ospemifenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra arba kada nors yra buvęs **kraujo krešulys venoje** (trombozė), pavyzdžiui, kojose (giliųjų venų trombozė), plaučiuose (plaučių embolija) ar akyse (tinklainės trombozė);
- jeigu Jums yra **nepaaiškinamas kraujavimas iš makšties**;
- jeigu gydytojas mano, kad Jums gali būti **krūties vėžys** arba kad Jums gydomas krūties vėžys;
- jeigu gydytojas mano, kad Jums gali būti arba kad Jums gydomas **vėžys, kuris yra jautrus estrogenams**, pvz., gimdos vėžys;
- jeigu Jūsų **gimdos sienelė yra pernelyg sustorėjusi**, pvz., yra endometriumo hiperplazija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pradėję vartoti Senshio, turite reguliariai lankytis pas gydytoją, kad patikrintų sveikatą (mažiausiai kartą per metus). Šių patikrinimų metu aptarkite su gydytoju tolesnio Senshio vartojimo naudą ir riziką.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Senshio, jeigu Jums tinka kuris nors iš šių:

- Kuriam nors iš artimų Jūsų giminių kada nors yra buvęs kraujų krešulys kojoje, plaučiuose ar kitame organe.
- Turite didelį viršsvorį ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$).
- Jums yra autoimuninė būklė, vadinama sisteminė raudonąja vilklige (SRV).
- Jums yra buvęs insultas (sunkus galvos smegenų kraujotakos sutrikimas) arba jeigu gydytojas sakė, kad Jums yra insulto rizika.
- Sergate bet kokia ginekologine liga, išskyrus moters išorinių lyties organų ir makšties atrofiją.
- Jums yra krūtų vėžys.

Kol vartojate Senshio

- jeigu ilgą laiką negalite vaikščioti arba ilgą laiką sėdite toje pačioje padėtyje dėl didelės operacijos, sužalojimo, ligos ar ilgos kelionės, gali sutrikti kraujotaka ir laikinai padidėti kraujų krešulių rizika. Todėl turite nedelsdami kreiptis į gydytoją. Gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą, likus mažiausiai 4-6 savaitėms iki didelės operacijos arba ilgalaikio lovos režimo laikotarpio, pvz., dėl sužalojimo ar ligos. Gydymą Senshio galima vėl tęsti, kai tik vėl galėsite judėti, pasitarę su gydytoju;
- jeigu kraujavimas iš makšties pasireiškia vartojant Senshio arba nutraukus jo vartojimą, **turite pasikalbėti su gydytoju**;
- jeigu vartojant Senshio pasireiškė kraujų krešulio požymiai, pvz., skausmingas kojų patinimas ir paraudimas, staigus krūtinės skausmas, pasunkėjęs kvėpavimas arba insultas, **nutraukite Senshio vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ar paaugliams. Šis vaistas skirtas vartoti tik moterims po menopauzės.

Kiti vaistai ir Senshio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Senshio negalima vartoti kartu su nė vienu iš šių vaistų

- estrogenais;
- bet koku kitu vaistu, priklausančiu vaistų, vadinamų SERM, grupei, pvz., tamoksifenu, toremifenu, bazedoksifenu ir raloksifenu.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Senshio kartu su:

- flukonazolu (geriamuoju vaistu, vartojamu grybelinėms infekcijoms gydyti), kadangi tai gali padidinti ospemifeno kiekį Jūsų kraujyje. Gydytojas gali apsvarstyti gydymo Senshio nutraukimą, kol vartojate flukonazolą;
- bent vienu iš šių vaistų, kuris gali sumažinti Senshio poveikį:
 - rifampicinu ir rifabutinu, paprastai vartojamais tuberkuliozei gydyti;
 - karbamazepinu ir fenitoinu, vartojamais traukuliams / priepuoliams gydyti (vaistais nuo traukulių);
 - jonažolės preparatais – žoliniais preparatais, kartais vartojamais depresijai gydyti,
 - orlistatu, kartais vartojamu nutukimui gydyti;
- bent vienu iš šių vaistų, nes vartojant Senshio gali padidėti jų koncentracija:
 - metforminu, vartojamu II tipo cukriniam diabetui gydyti,
 - acikloviru, vartojamu pūslelinei, įskaitant lyties organų pūslelinę, gydyti,
 - gancicloviru, vartojamu infekcijoms, sukeltoms citomegaloviruso, gydyti,

- oksaliplatina, vaistu nuo vėžio, skirtu pažengusiam (metastazavusiam) storosios (gaubtinės) žarnos vėžiui arba tiesiosios žarnos vėžiui gydyti.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Senshio skirtas vartoti tik moterims po menopauzės. Jo negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios, kurios vis dar gali turėti kūdikį arba kurios žindo kūdikį, kadangi duomenų apie Senshio vartojimą moterims nėštumo metu, iki menopauzės arba žindymo metu nėra.

Jeigu vartodama Senshio pastojote, gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Senshio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia labai mažai.

Senshio sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Senshio sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Senshio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė, geriama kasdien tuo pačiu laiku. Senshio reikia vartoti valgio metu. Tabletę reikia praryti visą su maistu.

Senshio reikia vartoti kasdien tiek laiko, kiek nurodo gydytojas.

Pacientės, sergančios kepenų liga

Jeigu Jūsų kepenų funkcija yra labai susilpnėjusi, šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Ką daryti pavartojus per didelę Senshio dozę?

Pavartoję per daug tablečių, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pamiršus pavartoti Senshio

Jeigu pamiršote išgerti tabletę, turite išgerti praleistą tabletę (valgio metu) iš karto, kai tik prisiminsite, tą pačią dieną. Negalima vartoti dviejų tablečių per parą norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Senshio

Jei nutrauksite Senshio vartojimą nepasitarę su gydytoju, nepatirsite naudingo jo poveikio. Gydytojas Jums paaiškins gydymo nutraukimo poveikį, taip pat aptars su Jumis kitas gydymo galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- lytinių organų infekcija, sukelta grybelio (pienligė);
- karščio pylimas (įskaitant per didelį prakaitavimą);
- raumenų mėšlungis;
- išskyros iš makšties ar lytinių organų;

- išbėrimas;
- galvos skausmas;
- kraujavimas iš makšties.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- gimdos (endometriumo) sienelės sustorėjimas, nustatytas ultragarsiniu skenavimu (endometriumo hipertrofija);
- alerginė reakcija. Tarp alerginės reakcijos simptomų gali būti išbėrimas, niežinti oda, iškilę odos lopai (dilgėlinė), liežuvio ir gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą arba rijimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Senshio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Senshio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ospemifenas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg ospemifeno.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - Tabletės šerdis: koloidinis silicio dioksidas (E 551), magnio stearatas (E 578), manitolis (E 421), mikrokristalinė celiuliozė (E 460), povidonas (E 1201), pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų), karboksietilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyrių „Senshio sudėtyje yra natrio“).
 - Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė (E 464), laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Senshio sudėtyje yra natrio“), titano dioksidas (E 171), triacetinas (E 1518), polietilenglikolis (E 1521).

Senshio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Senshio 60 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, abipus išgaubtos, baltos ar balkšvos, plėvele dengtos tabletės (maždaug 12 mm ilgio ir 6,45 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „60“.

Jos supakuotos lizdinėse plokštelėse ir tiekiamos pakuotėse po 7, 28 ar 84 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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./Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

DE

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

ES

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

IT

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

PT

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

FR

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.