

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Senshio 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg ospemifēna (*ospemifene*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,82 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovālas, abpusēji izliektas, baltas līdz pelēkbaltas apvalkotās tabletes, kuru izmēri ir 12 mm x 6,45 mm, vienā pusē iespiests „60”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Senshio ir paredzēts vidēji smagas un smagas simptomātiskas vulvas un maksts atrofijas (VMA) ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena 60 mg tablete vienu reizi dienā, ko lieto ēšanas laikā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Ja deva ir izlaista, tā jālieto ēšanas laikā, tiklīdz pacients atceras. Dubultu devu tajā pašā dienā lietot nedrīkst.

Gados vecāki cilvēki

Pacientēm, kas vecākas par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ospemifēns nav pētīts pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ Senshio lietošana šādām pacientēm nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ospemifēns nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā indikācijas – vidēji smagas un smagas simptomātiskas VMA ārstēšanai sievietēm pēcmēnopauzes periodā – gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Viena tablete jānorij vesela vienu reizi dienā, ēšanas laikā, un tā jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīvi vai anamnēzē venozas trombembolijas notikumi (VTN), tajā skaitā dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze.
- Neskaidra iemesla maksts asiņošana.
- Pacientes ar aizdomām par krūts vēzi vai pacientes, kuras saņem aktīvu krūts vēža ārstēšanu (tajā skaitā adjuvantu terapiju) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Aktīvs, no dzimumhormoniem atkarīgs ļaundabīgs audzējs vai aizdomas par to (piem., endometrija vēzis).
- Pacientes ar endometrija hiperplāzijas pazīmēm vai simptomiem; drošums šajā pacientu grupā nav pētīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vulvas un maksts atrofijas ārstēšanai ospemifēna terapija jāuzsāk tikai tad, ja simptomi, piemēram, dispareīnija un maksts sausums, negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz vienu reizi gadā rūpīgi jānovērtē risks un ieguvumi, ņemot vērā citus menopauzes simptomus, ietekmi uz dzemdes un krūts audiem, trombembolijas un cerebrovaskulāro risku. Ospemifēna lietošana jāturpina tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsver risku.

Endometrija atrades

Klīniskajos pētījumos ar ospemifēnu ārstēto grupā, salīdzinot ar placebo grupu, pēc 12 mēnešiem novēroja endometrija biezuma palielināšanos vidēji par 0,8 mm (pēc protokolā noteiktā ultrasonogrāfijas novērtējuma), un asiņošana no maksts vai smērēšanās nepalielinājās. Ja asiņošana vai smērēšanās rodas terapijas laikā vai turpinās pēc ārstēšanas pārtraukšanas, tā vienmēr ir jāizmeklē (izmeklēšanā var iekļaut endometrija biopsiju), lai izslēgtu endometrija ļaundabīgu slimību. Endometrija hiperplāzijas sastopamība pēc 1 gada ārstēšanas bija 0,3% (1 gadījums no 317 biopsijām) ar 95% ticamības intervāla augšējo robežu 1,74% (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sievietēm pēcmēnopauzes periodā, kuras saņēma ospemifēna terapiju līdz 1 gadam, par labdabīgiem endometrija polipiem ziņots 0,4%, salīdzinot ar 0,2% sievietēm, kuras saņēma placebo terapiju.

Venozas trombembolijas notikumi (VTN)

VTE (dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) risks ir augstāks, lietojot citus selektīvos estrogēnu receptoru modulatorus (SERM). Ar ospemifēnu saistīto VTE risku izslēgt nevar. Vispārzināmi VTE riska faktori ir lielāks vecums, ģimenes anamnēze, smaga aptaukošanās ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) un sistēmiska sarkanā vilkēde (SLE). VTE risku īslaicīgi paaugstina ilgstoša imobilizācija, liela trauma vai plaša ķirurģiska operācija. Ospemifēna lietošana jāpārtrauc vismaz 4 – 6 nedēļas pirms ilgstošas imobilizācijas (piem., atveseļošanās pēc ķirurģiskas operācijas, ilgstošs gultas režīms) un tās laikā. Ārstēšana jāatsāk tikai pēc imobilizācijas beigām.

Ja VTE rodas pēc terapijas uzsākšanas, ārstēšana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu, ja viņām rodas iespējamie trombembolijas simptomi (piemēram, sāpīgs kājas pietūkums, pēkšņas sāpes krūtīs, aizdusa).

Cerebrovaskulāri notikumi

Cerebrovaskulāru notikumu risks, iespējams, ir augstāks, lietojot citus SERM. Ar ospemifēnu saistīto cerebrovaskulāro notikumu risku izslēgt nevar. Tas jāņem vērā, nozīmējot ospemifēnu sievietēm pēcmenopauzes periodā ar insultu vai citiem nozīmīgiem insulta riska faktoriem anamnēzē.

Iepriekš esošas ginekoloģiskas patoloģijas, izņemot maksts atrofijas pazīmes

Klīnisko pētījumu dati par ospemifēna lietošanu pacientēm ar citiem ginekoloģiskiem stāvokļiem ir ierobežoti. Jebkādu papildu patoloģiju ieteicams izmeklēt un atbilstoši ārstēt, pirms sāk ospemifēna lietošanu.

Krūts vēzis

Ospemifēns nav oficiāli pētīts sievietēm ar krūts vēzi anamnēzē. Dati par tā vienlaicīgu lietošanu ar zālēm, ko lieto agrīna vai progresējoša krūts vēža ārstēšanai, nav pieejami. Tādēļ ospemifēns jālieto VMA ārstēšanai tikai pēc krūts vēža ārstēšanas, tajā skaitā adjuvantas terapijas, pabeigšanas.

Karstuma viļņi

Ospemifēns var paaugstināt karstuma viļņu sastopamību, un tas nav efektīvs ar estrogēnu deficītu saistītu karstuma viļņu mazināšanai. Dažām asimptomātiskām pacientēm karstuma viļņi var rasties uzsākot terapiju. Aptuveni 1% pētāmo personu pārtrauca dalību 2./3. fāzes klīniskajās programmās karstuma viļņu dēļ.

Vienlaicīga lietošana ar flukonazolu

Nozīmējot ospemifēnu vienlaicīgi ar flukonazolu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nepieciešams, sakarā ar panesamības traucējumiem, ospemifēna lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek ārstēšana ar flukonazolu.

Laktozes saturs

Senshio satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Senshio satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz ospemifēnu

Flukonazols, vidēji spēcīgs CYP3A4/vidēji spēcīgs CYP2C9/spēcīgs CYP2C19 inhibitors, palielināja ospemifēna zemlīknes laukumu (AUC) 2,7 reizes. Šie rezultāti liecina, ka vienlaicīga ospemifēna lietošana ar jebkādam zālēm, kas inhibē gan CYP3A4, gan CYP2C9 aktivitāti (piem., flukonazolu), varētu līdzīgi pastiprināt ospemifēna iedarbību. Tādēļ, nozīmējot ospemifēnu vienlaicīgi ar flukonazolu, ieteicams ievērot piesardzību. Ospemifēna panesamības traucējumu gadījumā tā lietošana jāpārtrauc, kamēr notiek ārstēšana ar flukonazolu.

Ketokonazols – spēcīgs CYP3A4 inhibitors un vidēji spēcīgs P glikoproteīna inhibitors – paaugstināja ospemifēna AUC 1,4 reizes. Šo paaugstināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu, ņemot vērā ospemifēnam raksturīgo farmakokinētisko mainību. Tādēļ nav iemesla sagaidīt, ka spēcīgs CYP3A4 inhibitors izraisīs klīniski nozīmīgas ospemifēna iedarbības izmaiņas. No vienlaicīgas ospemifēna lietošanas ar spēcīgiem/vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem jāizvairās pacientēm ar zināmu vāju

CYP2C9 metabolismu vai aizdomām par to, pamatojoties uz genotipēšanu vai anamnēzi/pieredzi, lietojot citus CYP2C9 substrātus.

Rifampicīns – spēcīgs CYP3A/CYP2C9 enzīmu inducētājs – samazināja ospemifēna AUC par 58%. Tādēļ sagaidāms, ka ospemifēna vienlaicīga lietošana ar tādiem spēcīgiem enzīmu inducētājiem kā karbamazepīns, fenitoīns, asinszāle un rifabutīns samazinās ospemifēna iedarbību, kas var samazināt klīnisko iedarbību.

UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 vai UGT1A8 inhibēšana var ietekmēt ospemifēna un/vai 4-hidroksiospemifēna glikuronidāciju.

Veselām pētāmām personām ospemifēna uzsūkšanos neietekmēja vienlaicīga iekšķīga omeprazola – zāļu, kas paaugstina kuņģa pH – lietošana.

Ospemifēna ietekme uz citām zālēm

Mijiedarbības pētījumus veica ar CYP2C9 marķiersubstrātu varfarīnu, CYP3A4 marķiersubstrātu midazolamu, CYP2C19 un CYP3A4 marķiersubstrātu omeprazolu un CYP2B6 marķiersubstrātu bupropionu. Ospemifēns neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas iedarbībā uz substrātiem, liecinot, ka ospemifēns klīniski nozīmīgi neietekmē šo enzīmu darbību *in vivo*.

Ospemifēns un tā galvenais metabolīts, 4-hidroksiospemifēns, klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēja organisko katjonu transportieri (OKT)1 *in vitro*. Tādēļ ospemifēns var paaugstināt zāļu, kas ir OKT1 substrāti (piemēram, metformīna, aciklovīra, ganciklovīra un oksaliplatīna), koncentrāciju.

In vitro ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēja galvenokārt UGT1A3 un UGT1A9 izraisītu glikuronidāciju. Šo zāļu farmakokinētiku, ko galvenokārt metabolizē UGT1A3 un UGT1A9, var ietekmēt vienlaicīga lietošana ar ospemifēnu, tādēļ vienlaicīgā lietošanā jāievēro piesardzība.

Ospemifēna drošums, lietojot vienlaicīgi ar estrogēniem vai citiem SERM, piemēram, tamoksifēnu, toremifēnu, bazedoksifēnu un raloksifēnu, nav pētīts, un to vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Lipofīlās dabas un absorbcijas īpašību dēļ nevar izslēgt ospemifēna mijiedarbību ar tādām zālēm kā orlistats. Tādēļ, kombinējot ospemifēnu ar orlistatu, ieteicams ievērot piesardzību. Klīniski jākontrolē ospemifēna efektivitātes samazināšanās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Senshio ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā, un to nevajadzētu lietot sievietēm reproduktīvā vecumā. Ja ārstēšanas ar ospemifēnu laikā iestājas grūtniecība, ospemifēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Dati par ospemifēna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Senshio nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Senshio neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība ir karstuma viļņi (7,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskatītas turpmāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas vēlamajam terminam un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Vulvovagināla kandidoze/sēnīšu infekcijas	-
Imūnās sistēmas traucējumi	-	Paaugstināta jutība pret zālēm ^b , paaugstināta jutība ^b , mēles pietūkums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^c	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi ^d	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi (tostarp eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi)	Nieze, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas	-
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Izdalījumi no maksts, izdalījumi no dzimumorgāniem, maksts asiņošana	Endometrija hipertrofija ^a (sonogrāfisks endometrija biezums)

^a Endometrija hipertrofija ir MedDRA vārdnīcas termins, kas apzīmē endometrija biezuma rezultātus sonogrāfiskajā izmeklēšanā.

^b Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā nevēlamajām blakusparādībām, kas uzskaitītas zem Ādas un zemādas audu bojājumiem, mēles pietūkumu, balsenes tūsku un žņaudzošu sajūtu kaklā.

^c Tabulā norādītais galvassāpju biežums aprēķināts no 2./3. fāzes klīnisko pētījumu datiem, kur tika salīdzināts biežums starp 60 mg ospemifēna (5,4%) un placebo (5,9%) grupām.

^d Karstuma viļņi, tostarp hiperhidroze.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*.

4.9. Pārdozēšana

Ospemifēnu nozīmēja pētāmām personām vienreizējās devās līdz 800 mg dienā un atkārtotās devās līdz 240 mg/dienā 7 dienas, kā arī līdz 200 mg/dienā 12 nedēļas. Specifiska ospemifēna antidota nav. Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi, pamatojoties uz pacientei esošajām pazīmēm un simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, selektīvie estrogēnreceptoru modulatori; ATK kods: G03XC05

Farmakodinamiskā iedarbība

Ospemifēns ir nesteroids selektīvs estrogēnreceptoru modulators.

Estrogēnu līmeņa pazemināšanās, kas rodas pēc menopauzes, izraisa VMA, kurai raksturīga maksts epitēlija šūnu nobriešanas samazināšanās, maksts audu asinsvadu progresējoša samazināšanās un slīdamības samazināšanās. Glikogēna saturs maksts epitēlija šūnās arī samazinās, izraisot laktobaktēriju koloniju veidošanās samazināšanos un maksts pH paaugstināšanos. Šīs izmaiņas izraisa klīniskas pazīmes, kas ietver maksts sausumu, apsārtumu, petēhijas, gļotādas bālumu un irdenumu. Turklāt šīs izmaiņas var izraisīt hroniskus, ar VMA saistītus simptomus, no kuriem visbiežākie ir maksts sausums un dispareinija.

Ospemifēna bioloģisko iedarbību nodrošina ospemifēna un tā galvenā metabolīta saistīšanās ar estrogēna receptoriem. Metabolīta relatīvais ieguldījums farmakoloģiskajā iedarībā ir noteikts aptuveni 40%. Šīs saistīšanās rezultātā aktivējas daži estrogēna ceļi (agonisms) un bloķējas citi estrogēna ceļi (antagonisms). Bioloģiskās aktivitātes profils cilvēkiem pārsvarā ir saistīts ar pamatsavienojumu.

Neklīniskie rezultāti liecina, ka ospemifēnam un tā galvenajam metabolītam ir estrogēnam līdzīga iedarbība makstī, paātrinot maksts epitēlija šūnu nobriešanu un kausūnu veidošanos. Krūts dziedzerī tiem pārsvarā ir estrogēna antagonista iedarbība. Kaulos ospemifēnam ir agonistam līdzīga iedarbība. Dzemdē ospemifēnam un tā galvenajam metabolītam ir vāja daļēja agonista/antagonista iedarbība. Šie neklīniskie rezultāti atbilst klīnisko pētījumu rezultātiem, kuros ospemifēnam bija labvēlīga ietekme uz maksts fizioloģiskajiem procesiem bez acīmredzamas estrogēnam līdzīgas iedarbības uz krūts dziedzera audiem (skatīt apakšvirsrakstu „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ospemifēna klīnisko efektivitāti un drošumu noteica galvenokārt divos daudzcentru, placebo kontrolētos, 12 nedēļas ilgos pētījumos (pētījumi 15-50310 un 15-50821) un trešajā 52 nedēļu ilgtermiņa drošuma pētījumā (pētījums 15-50718) pacientēm pēcmenopauzes periodā ar VMA. Šajos pētījumos kopumā 1102 pētāmās personas saņēma 60 mg ospemifēna un 787 pētāmās personas saņēma placebo.

Divos 12 nedēļu pētījumos (pētījumi 15-50310 un 15-50821) 739 pacientes saņēma ospemifēnu un 724 pacientes saņēma placebo. Visas pacientes saņēma nehormonālu maksts lubrikantu lietošanai pēc nepieciešamības; līdz ar to ietekme uz efektivitātes mērķa kritērijiem ospemifēna terapijas grupā bija papildus tai, kas tika panākta tikai ar lubrikanta lietošanu. Pētījuma populācija ietvēra kopumā veselas sievietes pēcmenopauzes periodā 41-80 gadu vecumā (vidējais vecums = 59 gadi), kurām sākotnējā stāvoklī maksts iztriepē bija $\leq 5,0\%$ virspusējo šūnu, maksts pH $>5,0$ un kurām bija vismaz viens vidēji smagas vai smagas VMA simptoms; pacientēm bija jāizvēlas visvairāk traucējošais simptoms (VTS). Pastāvēja četri primārie mērķa līdzkritēriji, kuriem novērtēja izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli: parabazālo un virspusējo šūnu procentuālā attiecība maksts iztriepē, maksts pH un VMA visvairāk traucējošais simptoms (VTS) (sausums vai dispareinija).

Ilgtermiņa pētījums (pētījums 15-50718) bija 52 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts drošuma un efektivitātes pētījums, iesaistot 426 sievietes pēcmenopauzes periodā ar intaktu dzemdi. No 426 pētījumā iesaistītām personām 363 (85,2%) personas bija randomizētas, lai vienu reizi dienā iekšķīgi saņemtu 60 mg ospemifēna devu, un 63 (14,8%) personas bija randomizētas, lai saņemtu placebo. Dalībnieču vidējais vecums bija 61,7 gadi 60 mg ospemifēna grupā un 62,9 gadi placebo grupā.

Klīniskā efektivitāte

Fizioloģiskās atbildes reakcijas (objektīvie mērījumi)

Ospemifēns (OSP) uzlaboja pēcmenopauzes fizioloģiskās izmaiņas. Divos atsevišķos 12 nedēļas ilgos reģistrācijas pētījumos (pētījumi 15-50310 un 15-50821) ospemifēna lietošana bija saistīta ar statistiski ticamu parabazālo šūnu vidējās procentuālās attiecības samazināšanos un maksts pH pazemināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kā arī statistiski ticamu virspusējo šūnu vidējās procentuālās attiecības palielināšanos, salīdzinot ar placebo ($p < 0,001$ katram mērījumam), 4. un 12. nedēļā. Šī objektīvo mērījumu (virspusējo un parabazālo šūnu, kā arī pH) uzlabošanās saglabājās ar ospemifēnu ārstētām sievietēm ilgtermiņa pētījumā līdz pat 52 nedēļām. Iedarbības lielums bija līdzīgs visos trīs pētījumos (pētījumi 15-50310, 15-50821 un 15-50718).

Simptomi (subjektīvie rādītāji)

Visvairāk traucējošo simptomu (VTS) izvērtēja sākotnējā stāvoklī, 4. un 12. nedēļā, smagumu novērtējot ar punktu skaitu šādi: nav=0, viegls=1, vidēji smags=2, smags=3. 2. tabulā parādītas VTS smaguma novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas pēc 12 nedēļām ar attiecīgajiem statistiskajiem testiem, atšķirību novērtēšanai salīdzinājumā ar placebo pētījumiem 15-50310 un 15-50821.

2. tabula. Primārās efektivitātes analīze – visvairāk traucējošā simptoma izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai (ITT, LOCF)

Pētījums	Sausums			Dispareinija		
	60 mg OSP	Placebo	p vērtība (P)	60 mg OSP	Placebo	p vērtība (P)
Pētījums 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Pētījums 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

3. tabulā norādīta pētāmo personu procentuālā attiecība, kas ziņoja par VTS izmaiņām 12. nedēļā.

„Uzlabošanās” bija definēta kā smaguma samazināšanās par 1 novērtējuma punktu vai vairāk.

„Atvieglošana” bija definēta kā simptomu trūkums vai viegli simptomi 12. nedēļā.

„Būtiska uzlabošanās” aprobežojās ar pacientēm, kurām sākotnējā stāvoklī bija vidēji smags vai smags VTS un bija notikušas izmaiņas no smaga uz vieglu simptomu vai smags vai vidēji smags simptoms bija izzudis.

3. tabula. Pacienšu procentuālā attiecība, kurām novēroja VTS uzlabošanos, atvieglšanu vai būtisku uzlabošanos pēc 12 nedēļām, lietojot ospemifēnu, salīdzinājumā ar placebo (ITT, LOCF)

	Uzlabošanās		Atvieglošana		Būtiska uzlabošanās	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Pētījums 15-50310	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
Sausums	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Pētījums 15-50821	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
Sausums	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Pētījums 15-50310	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
Dispareinija	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Pētījums 15-50821	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
Dispareinija	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

Abos pētījumos novēroja VTS uzlabošanās tendenci no sākotnējā stāvokļa līdz 4. nedēļai ospemifēna grupā, salīdzinot ar placebo, lai gan atšķirība nebija statistiski ticama.

Klīniskais drošums

Visos ospemifēna placebo kontrolētajos pētījumos dziļo vēnu trombozes biežums bija aptuveni 3,65 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, lietojot 60 mg ospemifēna (95% ticamības intervāls no 0,44 līdz 13,19), salīdzinot ar 3,66 gadījumiem uz 1000 pacientgadiem, lietojot placebo (95% ticamības intervāls no 0,09 līdz 20,41; relatīvais risks ir 1,0).

Ietekmi uz endometrija drošumu sievietēm novērtēja sākotnējā stāvoklī un 12. nedēļā divos 12 nedēļu ilgos 3. fāzes pētījumos (pētījumi 15-50310 and 15-50821: ospemifēns n=302; placebo n=301). Pētāmām personām, kas pabeidza pētījuma 15-50310 pagarinājuma pētījumu (ospemifēns n=41; placebo n=18) un pētāmām personām ilgtermiņa 52 nedēļu ilgā drošuma pētījumā (pētījums 15-50718: ospemifēns n=276; placebo n=46) endometrija drošumu novērtēja ar endometrija biopsiju sākotnējā stāvoklī un 12. mēnesī. Kopumā 317 pētāmām personām, kas saņēma ospemifēnu, un 64 pētāmām personām, kas saņēma placebo, bija veikta biopsija sākotnējā stāvoklī, kā arī 52. nedēļā. Nevienā laika punktā nebija ziņots par endometrija hiperplāziju.

Vienai pētāmajai personai (0,3%) ospemifēna grupā radās endometrija hiperplāzija (parastā hiperplāzija bez atipijas) 88 dienas pēc pēdējās pētāmo zāļu devas. Nevienā grupā nevienai pētāmajai personai pētījuma laikā neradās endometrija vai krūts vēzis. Visos placebo kontrolētajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības ar krūts dziedzeri saistītajās nevēlamajās blakusparādībās ospemifēna un placebo grupās. Patoloģisku, bet klīniski nenozīmīgu krūts palpācijas un mamogrāfijas rezultātu sastopamība samazinājās 60 mg ospemifēna populācijā 1 gada pētījumā (pētījums 15-50718) attiecīgi no 1,6% līdz 0,6% un no 11,8% līdz 8,1%. Turpretī patoloģisku, klīniski nenozīmīgu mamogrāfijas rezultātu sastopamība placebo grupā palielinājās no 6,5% līdz 8,3%. Placebo grupā nebija patoloģisku krūts palpācijas rezultātu sākotnējā stāvoklī vai pētījuma beigās.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ospemifēnam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās VMA indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas ospemifēns ātri uzsūcas, T_{max} ir aptuveni 3-4 stundas pēc devas lietošanas pēc ēšanas. Ospemifēna absolūtā biopieejamība nav noteikta. Vidējā ospemifēna C_{max} un AUC_{0-24hr} bija attiecīgi 785 ng/ml un 5448 ng•h/ml pēc atkārtotām ospemifēna 60 mg devām vienu reizi dienā pēc ēšanas.

Ja ospemifēnu lieto kopā ar augsta tauku satura maltīti, C_{max} un AUC ir attiecīgi 2,5 un 1,9 reizes augstāka ar zemāku mainību, salīdzinot ar rādītājiem tukšā dūšā. Divos ēdiena ietekmes pētījumos ar tablešu formu, kas atšķīrās no komerciālās zāļu formas, zema tauku satura maltīte izraisīja aptuveni divkārtīgu ospemifēna iedarbības palielināšanos, bet augsta tauku satura maltīte izraisīja aptuveni trīskārtīgu ospemifēna iedarbības palielināšanos. Ospemifēnu ieteicams lietot ēšanas laikā, katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Izkliede

Ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns izteikti (abi > 99%) saistās ar seruma olbaltumvielām. Plazmas/asins ķermenīšu [^{14}C]-ospemifēna (< 3%) un [^{14}C]-4- hidroksiospemifēna (< 2%) sadalīšana ir zema. Šķietamais izkļedes tilpums ir 448 l.

Biotransformācija

Ospemifēnu un tā galveno metabolītu 4-hidroksiospemifēnu metabolizē vairāki metaboliski ceļi. Galvenie iesaistītie enzīmi ir UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 un UGT1A8, kā arī CYP2C9, CYP3A4 un CYP2C19. Masas līdzsvara pētījumā cilvēkiem novērots, ka galvenais metabolīts, 4-

hidroksiospemifēns, ir pakļauts veidošanas ātruma ierobežotai eliminācijai (ar $t_{1/2}$ līdzīgu kā pamatsavienojumam). Galvenā radioaktīvā sastāvdaļa gan plazmā, gan fēcēs bija ospemifēns, bet galvenais metabolīts – 4-hidroksiospemifēns. Ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns veidoja attiecīgi aptuveni 20% un 14% no kopējās radioaktivitātes serumā. Šķietamais kopējais organisma klīrenss, izmantojot populācijas pieeju, ir 9,16 l/h.

In vitro ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibēja un neinducēja CYP450 enzīmu aktivitāti. *In vitro* ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēja UGT1A3 un UGT1A9 izraisīto glikuronidāciju. *In vitro* pētījumos ospemifēns ir vājš CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 un CYP2D6 inhibitors. Turklāt *in vitro* pētījumi liecināja, ka ospemifēns ir vājš CYP2B6 un CYP3A4 inducētājs. *In vitro* pētījumos ospemifēns un 4-hidroksiospemifēns klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibēja P-glikoproteīnu (P-gp), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP – *breast cancer resistance protein*), organiskos anjonu transportpolipeptīdus (OATP)1B1, OATP1B3, OKT2, organisko anjona transportieri (OAT)1, OAT3 vai žults sāļu eksporta sūkņa (BSEP – *bile salt export pump*) transportierus. Nav zināms, vai ospemifēns ir BCRP substrāts zarnās. Tādēļ, nozīmējot ospemifēnu kopā ar BCRP inhibitoru, ir jāievēro piesardzība.

Eliminācija

Ospemifēna šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods sievietēm pēcmenopauzes periodā ir aptuveni 25 stundas. Pēc iekšķīgas [3 -H]-ospemifēna lietošanas tukšā dūšā aptuveni 75% un 7% devas izdalījās attiecīgi ar fēcēm un urīnu. Mazāk nekā 0,2% ospemifēna devas izdalījās neizmainītā veidā ar urīnu. Pēc vienas iekšķīgas 60 mg ospemifēna lietošanas pēc ēšanas, 17,9%, 10,0% un 1,4% ievadītās devas izdalījās ar fēcēm attiecīgi kā ospemifēns, 4-hidroksiospemifēns un 4'-hidroksiospemifēns. Kas notiek ar atlikušo daļu, nav zināms, taču to iespējams var skaidrot ar glikuronīda metabolītu veidošanos.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot pēc ēšanas, ospemifēns uzrāda lineāru farmakokinētiku devu diapazonā no 60 mg līdz 240 mg.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

Pētītajā vecuma diapazonā (40-80 gadi) nav novērotas klīniski nozīmīgas ospemifēna farmakokinētikas atšķirības. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Ospemifēna farmakokinētikas pētījumi pediātriskā populācijā nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Neizmainītas aktīvās vielas nieru klīrenss ir mazsvarīgāks eliminācijas ceļš, mazāk nekā 0,2% ospemifēna devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem ospemifēna iedarbība paaugstinājās aptuveni par 20%, salīdzinot ar veselām atbilstošām personām. Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselām personām nenovēroja. Šī atšķirība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un pacientēm ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Ospemifēns galvenokārt metabolizējas aknās. Viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (5-9 punkti pēc *Child Pugh* klasifikācijas), salīdzinot ar veselām atbilstošām kontrolēm, tikai nedaudz ietekmē ospemifēna farmakokinētiku. Pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ospemifēna un 4-hidroksiospemifēna iedarbība bija aptuveni par 30% un 70% augstāka. Šīs ospemifēna farmakokinētikas izmaiņas vidēji smagu aknu darbības traucējumu dēļ netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, ņemot vērā ospemifēnam raksturīgo farmakokinētikas mainību. Pacientēm ar viegļiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ospemifēna farmakokinētika nav novērtēta pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (> 9 punktiem pēc *Child Pugh* klasifikācijas).

Dzimums

Senshio ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Rase

Ar rasi saistītās farmakokinētikas atšķirības pētītas citos VMA pētījumos 1091 sievietei pēcmenopauzes periodā, tajā skaitā 93,1% baltās rases, 3,9% melnās rases, 1,8% aziātu un 1,1% citas rases sievietēm. Šajās grupās nebija acīmredzamas ospemifēna koncentrācijas plazmā atšķirības, taču rases ietekmi nevar pilnībā izslēgt.

Cilvēki ar vāju CYP2C9 metabolismu

Ospemifēna metabolismā ir iesaistīts gan CYP2C9, gan CYP3A4. Vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu, spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, palielināja ospemifēna AUC 1,4 reizes. Cilvēkiem ar vāju CYP2C9 metabolismu vienlaicīga CYP3A4 inhibitoru lietošana var vēl lielākā mērā paaugstināt ospemifēna sistēmisko koncentrāciju. Tādēļ ir jāizvairās no ospemifēna nozīmēšanas vienlaicīgi ar spēcīgiem/vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pacientēm, kurām ir vājš CYP2C9 metabolisms vai aizdomas par to, pamatojoties uz genotipēšanu vai anamnēzi/iepriekšēju pieredzi, lietojot citus CYP2C9 substrātus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām, suņiem un garastes makakiem galvenie toksicitātes mērķa orgāni bija olnīcas, dzemde un aknas. Ar ospemifēnu saistītās izmaiņas ietvēra olnīcu folikulārās cistas, endometrija stromas atrofiju un endometrija hipertrofiju/hiperplāziju, kas atbilst ospemifēna farmakoloģiskai aktivitātei intaktiem dzīvniekiem ar normālu dzimumbrieduma ciklu. Aknās novēroja hepatocītu hipertrofiju vai palielinātu glikogēna uzkrāšanos, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes (ALAT) un sārmainās fosfatāzes (SF) līmeni. Kopumā šie rezultāti raksturo CYP izoenzīmu indukciju un tiek uzskatīti par adaptīvām atbildes reakcijām bez histopatoloģiskām aknu bojājuma pazīmēm. Klīniskajos pētījumos sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras ārstētas ar ospemifēnu, nekonstatēja izmaiņas tādos asins bioķīmiskajos rādītājos kā ALAT un SF. Kopumā ņemot, atkārtotu devu toksicitātes pētījumos eksperimentālajiem dzīvniekiem novērotās izmaiņas aknās tiek uzskatītas par adaptīvām izmaiņām enzīmu indukcijas dēļ, un, ņemot vērā jebkādu klīnisko pazīmju trūkumu, maz ticams, ka tās negatīvi ietekmē drošumu cilvēkiem.

Ospemifēns nebija mutagēns vai klastogēns, izvērtējot standarta *in vitro* un *in vivo* testu sērijās.

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā ar peļu mātītēm ospemifēns izraisīja ar ārstēšanu saistītu neoplastisku atradņu skaita palielināšanos virsnieru dziedzeros un olnīcās. Lietojot šādas devas, sistēmiskā iedarbība (AUC) bija 2,1 reizi, 4,0 un 4,7 reizes lielāka nekā AUC sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām nozīmēja 60 mg/dienā. Dzīvniekiem, kuri saņēma lielas devas, palielinājās virsnieru dziedzeru subkapsulāro šūnu un virsnieru dziedzeru garozas audzēju sastopamība. Visās terapijas grupās olnīcās palielinājās embrionālo dzimumdziedzeru stromas šūnu audzēju, tubulostromālo audzēju, granulozo šūnu audzēju un luteomu skaits.

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām visos ospemifēna devu līmeņos konstatēja skaidru, pārsvarā labdabīgu aizkrūts dziedzera audzēju skaita palielināšanos. Šī ietekme iespējams bija ospemifēna antiestrogēnās iedarbības uz mērķaudiem rezultāts, kas samazināja pubertātes laikā sākušos estrogēnu inducēto fizioloģisko aizkrūts dziedzera involūcijas (atrofijas) procesu. Visos ospemifēna devu līmeņos konstatēja aknu šūnu audzēju skaita palielināšanos aknās. Lietojot šādas devas, sistēmiskā iedarbība (AUC) bija 0,3 reizes, 1,0 un 1,2 reizes lielāka nekā AUC sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām nozīmēja 60 mg/dienā.

Kopumā audzēju attīstība šajos pētījumos tiek uzskatīta par grauzējiem specifiska hormonāla mehānisma rezultātu, ja tos ārstē dzīves reproduktīvā periodā. Maz ticams, ka šiem rezultātiem ir klīniska nozīme attiecībā uz sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Ospemifēns nebija teratogēns žurkām vai trušiem. Divu paaudžu reproduktīvās toksicitātes pētījumā par pre- un postnatālo attīstību ospemifēns izraisīja palielinātu pēcimplantācijas zudumu, lielāku nedzīvi dzimušu mazuļu skaitu, kā arī paaugstinātu postnatālu mazuļu zaudējumu sastopamību 1. paaudzē. F0 mātišu paaudzē novēroja būtiski pagarinātu gestācijas laiku. Tomēr visos gadījumos iedarbību novēroja, lietojot daudz lielākas devas, nekā cilvēkam paredzētā iedarbība. Uz reproduktīvo sistēmu novērotā iedarbība tiek uzskatīta par saistītu ar ospemifēna ietekmi uz estrogēna receptoriem. Fertilitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Koloidālais silīcija dioksīds (E 551)
Magnija stearāts (E 578)
Mannīts (E 421)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Povidons (E 1201)
Preželatinizēta ciete (kukurūzas)
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Apvalks

Hipromeloze (E 464)
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds (E 171)
Triacetīns (E 1518)
Makrogoli (E 1521)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH-alumīnija blisteris.

Iepakojuma lielums ir 7, 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Senshio 60 mg apvalkotās tabletes
ospemifene

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg ospemifēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/978/001 7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/978/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/14/978/003 84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Senshio

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Senshio 60 mg tabletes
ospemifene

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Shionogi

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Senshio 60 mg apvalkotās tabletes ospemifene

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Senshio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Senshio lietošanas
3. Kā lietot Senshio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Senshio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Senshio un kādam nolūkam to lieto

Senshio satur aktīvo vielu ospemifēnu. Ospemifēns pieder zāļu grupai, kas nesatur hormonus un ko sauc par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM).

Senshio lieto, lai ārstētu sievietes ar tādiem vidēji smagiem un smagiem pēcmenopauzes simptomiem makstī un ārpus tās kā nieze, sausums, dedzināšana un sāpes dzimumakta laikā (dispareīnija). Tie ir pazīstami kā vulvas un maksts atrofija. To izraisa sieviešu hormona estrogēna līmeņa pazemināšanās Jūsu organismā. Kad tas notiek, maksts sienīņas var kļūt plānākas. Dabiski tas notiek pēc menopauzes.

Senshio darbojas līdzīgi kā estrogēna labvēlīgā ietekme, palīdzot sievietēm uzlabot šos simptomus un novērst vulvas un maksts atrofijas pamatā esošos cēloņus.

2. Kas Jums jāzina pirms Senshio lietošanas

Nelietojiet Senshio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ospemifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijis asins receklis vēnā (tromboze), piemēram, kājās (dziļo vēnu tromboze), plaušās (plaušu embolija) vai acīs (tīklenes tromboze);
- ja Jums ir neskaidras izcelsmes asiņošana no maksts;
- ja Jūsu ārsts domā, ka Jums varētu būt krūts vēzis vai Jūs saņemat krūts vēža ārstēšanu;
- ja Jūsu ārsts domā, ka Jums varētu būt vēzis, kas ir jutīgs pret estrogēniem vai Jūs saņemat šāda vēža ārstēšanu, piemēram, dzemdes vēzi;
- ja Jums ir ļoti sabiezēts dzemdes iekšējais slānis, piemēram, endometrija hiperplāzija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzsākot Senshio lietošanu, Jums regulāri jāierodas pie ārsta uz pārbaudēm (vismaz vienu reizi gadā). Šo pārbaudi laikā pārrunāiet ar savu ārstu Senshio lietošanas turpināšanas ieguvumus un riskus.

Pirms Senshio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- jebkuram no Jūsu tuviem radniekiem jebkad ir bijis asins receklis kājā, plaušās vai citā orgānā;
- Jums ir būtisks liekais svars ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$);
- Jums ir autoimūna slimība, ko sauc par sistēmisku sarkano vilkēdi (SLE);
- ja Jums ir bijis insults (smadzeņu asinsvadu notikums) vai ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts insulta risks;
- ja Jums ir jebkāda cita ginekoloģiska slimība, izņemot vulvas un maksts atrofiju;
- ja Jums ir bijis krūts vēzis.

Lietojot Senshio:

- Jūs nespējat ilgi iet vai ilgstoši sēžat vienā pozā plašas ķirurģiskas operācijas, traumas vai slimības dēļ. Tas var kavēt labu asins cirkulāciju un īslaicīgi paaugstināt asins recekļa rašanās risku. Tādēļ Jums nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu. Jūsu ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu vismaz 4 – 6 nedēļas pirms plašas ķirurģiskas operācijas vai ilgstoša gultas režīma laikā, piemēram, traumas vai slimības gadījumā. Ārstēšanu ar Senshio var atsākt, tiklīdz Jūs atkal varat kustēties un pēc konsultācijas ar savu ārstu;
- ja Jums rodas asiņošana no maksts Senshio lietošanas laikā vai neilgi pēc tā lietošanas pārtraukšanas, **Jums jākonsultējas ar savu ārstu;**
- ja Jums Senshio lietošanas laikā rodas tādas asins recekļa pazīmes kā sāpīgs pietūkums un apsārtums kājās, pēkšņas sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai insults, **pārtrauciet Senshio lietošanu un nekavējoties apmeklējiet ārstu.**

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem. Šīs zāles ir paredzētas lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Citas zāles un Senshio

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot.

Nelietojiet Senshio kopā ar šādām zālēm:

- estrogēni;
- jebkuras citas zāles, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par SERM, piemēram, tamoksifēns, toremifēns, bazedoksifēns un raloksifēns.

Konsultējieties ar savu ārstu pirms Senshio lietošanas ar:

- flukonazolu (iekšķīgi lietojamas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), jo tas var palielināt ospemifēna daudzumu Jūsu asinīs. Jūsu ārsts var apsvērt Senshio terapijas pārtraukšanu, kamēr Jūs lietojat flukonazolu.
- jebkurām šādām zālēm, kas var izraisīt Senshio iedarbības samazināšanos:
 - rifampicīns un rifabutīns, ko parasti lieto tuberkulozes ārstēšanai;
 - karbamazepīns un fenitoīns, ko lieto krampju/krampju lēkmju ārstēšanai (pretkrampju līdzekļi);
 - divšķautņu asinszāle, augu izcelsmes zāles, ko dažreiz lieto depresijas ārstēšanai;
 - orlistats, ko dažreiz lieto aptaukošanās ārstēšanai;
- jebkurām šādām zālēm, jo to koncentrācija var paaugstināties Senshio lietošanas laikā:
 - metformīns, ko lieto II tipa cukura diabēta ārstēšanai;
 - aciklovīrs, ko lieto aukstumpumpu un dzimumorgānu herpes ārstēšanai;
 - ganciklovīrs, ko lieto vīrusa, ko sauc par citomegalovīrusu, izraisītu infekciju ārstēšanai;
 - oksaliplatīns, pretvēža zāles, ko lieto progresējoša (metastātiska) resnās zarnas (*colon*) vai taisnās zarnas (*rectum*) vēža gadījumā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Senshio ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. To nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kurām vēl var būt bērni vai kuras baro bērnu ar krūti, jo dati par Senshio lietošanu grūtniecības laikā vai sievietēm pirms menopauzes, kā arī sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pieejami.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Senshio lietošanas laikā Jūs paliekat stāvoklī. Ārstēšana nekavējoties ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Senshio nav, vai ir ļoti maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Senshio satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Senshio satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Senshio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete, ko lieto iekšķīgi vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Senshio jālieto ēšanas laikā. Tabletes jānorij veselas kopā ar uzturu.

Senshio jālieto katru dienu tik ilgi, cik Jūsu ārsts ir teicis.

Pacientes ar aknu slimību

Šīs zāles nav ieteicams lietot, ja Jums ir ļoti samazināta aknu funkcija.

Ja esat lietojusi Senshio vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi vairāk tablešu nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsusi lietot Senshio

Ja esat aizmirsusi lietot tableti, Jums jālieto izlaistā tablete (ēšanas laikā), tiklīdz Jūs par to atceraties, tajā pašā dienā. Nelietojiet divas tabletes vienā dienā, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Senshio

Jums nebūs ieguvuma no Senshio, ja Jūs pārtrauksiet tā lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Ārsts Jums izskaidros ārstēšanas pārtraukšanas ietekmi un pārrunās ar Jums arī citas ārstēšanas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sēnīšu izraisīta dzimumorgānu infekcija (kandidoze);
- karstuma viļņi (ieskaitot pārmērīgu svīšanu);
- muskuļu krampji;
- izdalījumi no maksts vai dzimumorgāniem;
- izsitumi;
- galvassāpes;

- asiņošana no maksts.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- dzemdes iekšējā slāņa (endometrija) sabiezēšanās, ko redz ultraskaņas skenēšanā (endometrija hipertrofija);
- alerģiska reakcija. Alerģiskas reakcijas simptomi var ietvert izsitumus, ādas niezi, piepaceltus ādas laukumus (nātreņi), mēles un rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Senshio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”/„EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Senshio satur

- Aktīvā viela ir ospemifēns. Katra apvalkotā tablete satur 60 mg ospemifēna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: koloidālais silīcija dioksīds (E 551), magnija stearāts (E 578), mannīts (E 421), mikrokristāliskā celuloze (E 460), povidons (E 1201), preželatinizēta ciete (kukurūzas), nātrija cietes glikolāts (A tipa) (skatīt 2. punktu “Senshio satur nātriju”);
 - apvalks: hipromeloze (E 464), laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “Senshio satur laktozi”), titāna dioksīds (E 171), triacetīns (E 1518), polietilēnglikols (E 1521).

Senshio ārējais izskats un iepakojums

Senshio 60 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir ovālas, abpusēji izliektas, baltas līdz pelēkbaltas apvalkotās tabletes (aptuveni 12 mm garas un 6,45 mm platas) ar iespaidumu „60” vienā pusē.

Tās ir iepakotas blisteros un ir pieejamas 7, 28 vai 84 apvalkoto tablešu iepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.