

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Senshio 60 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' ospemifene.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 1.82 mg ta' lactose bħala monohydrate

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ovali, bikonvessi, ta' kulur abjad sa abjad jagħti fil-griż b'qisien ta' 12 mm x 6.45 mm, imnaqqxin b'"60" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Senshio huwa indikat għat-trattament ta' atrofiya vulvari u vaginali sintomatika moderata sa severa (VVA) f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 60 mg kuljum mal-ikel meħuda fl-istess hin kuljum.

Jekk pazjenta tinsa tiegħu doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjenta tiftakar. M'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess jum.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied.

Ospemifene ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, u għalhekk Senshio mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ospemifene fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni tat-trattament ta' VVA sintomatika moderata sa severa f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Pillola waħda għandha tinbela sħiħa darba kuljum mal-ikel u għandha tittieħed kuljum fl-istess hin.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Storja medika attiva jew storja medika fil-passat ta' avvenimenti tromboemboliċi venuzi (VTEs), li jinkludu trombozi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari u trombozi tal-vini tar-retina.
- Ħruġ ta' demm mill-vagina li ma jistax jiġi spjegat.
- Pazjenti b'kanċer tas-sider issuspettat jew pazjenti li jkun għaddejjin minn trattament attiv (inkluż terapija adjuvanti) għal kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.4).
- Tumor malinn issuspettat jew attiv dipendenti mill-ormoni tas-sess (eż. kanċer endometrijali).
- Pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' iperplasija endometrijali; is-sigurtà f'dan il-grupp ta' pazjenti ma gietx studjata.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għat-trattament ta' atrofiya vulvulari u vaginali, ospemifene għandu jinbada biss għal sintomi li jaffettwaw b'mod avvers il-kwalità tal-ħajja, eż. dispawrenija u nixfa vaginali. Fil-każijiet kollha, għandu jsir eżami bir-reqqa tar-riskji u tal-benefiċċji mill-inqas kull sena billi jiġu kkunsidrati sintomi oħrajn tal-menopawsa, l-effetti fuq it-tessut tal-utru u tas-sider, riskji tromboemboliċi u ċerebrovaskulari. Ospemifene għandu jitkompla biss sakemm il-benefiċċji jiżboq ir-riskju.

Sejbiet endometrijali

Fi studji kliniċi, giet osservata żieda medja ta' 0.8 mm fil-ħxuna endometrijali wara 12-il xahar (kif evalwat minn ultrasonografija speċifikata mill-protokoll) u ma kien hemm l-ebda żieda fil-ħruġ ta' demm vaginali jew spotting fil-grupp ittrattat b'ospemifene meta mqabbel mal-grupp ittrattat bil-placebo. Jekk il-ħruġ ta' demm jew spotting isehhu, jew ikomplu wara li t-trattament ikun twaqqaf, dan għandu dejjem jiġi investigat, li jista' jinkludi bijopsija endometrijali biex jiġi eskluż tumor malinn endometrijali. L-inċidenza ta' iperplasija endometrijali kienet ta' 0.3% (1 każ minn 317-il bijopsija) wara l-1 sena ta' trattament b'upper 95% confidence limit ta' 1.74% (ara sezzjoni 5.1). F'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li rċivew trattament b'ospemifene għal sa sena, polipi endometrijali beninni ġew irrappurtati f'0.4% meta mqabbla ma' 0.2% f'nisa li rċivew trattament bi placebo.

Avvenimenti tromboemboliċi venuzi (VTEs)

Ir-riskju ta' VTE (trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari) jiżdied b'modulaturi tar-riċetturi selettivi tal-estrogenu (SERMs) oħrajn. Ir-riskju ta' VTE assoċjat ma' ospemifene ma jistax jiġi eskluż. Fatturi ta' riskju ġeneralment rikonnoxxuti għal VTE jinkludu età avvanzata, storja medika fil-familja, obesità severa (BMI ta' > 30 kg/m²) u lupus erythematosus sistemiku (SLE). Ir-riskju ta' VTE jiżdied temporanjament b'immobilizzazzjoni fit-tul, trauma serja jew operazzjoni serja. Ospemifene għandu jitwaqqaf mill-inqas 4 sa 6 ġimgħat qabel u waqt immobilizzazzjoni fit-tul (eż, irkupru wara operazzjoni, serħan fis-sodda fit-tul). It-trattament għandu jerġa' jinbada biss wara li l-pazjenta tkun mobilizzata.

Jekk VTE jiżviluppa wara li tinbeda t-terapija, it-trattament għandu jitwaqqaf. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament meta jkollhom sintomu tromboemboliku potenzjali (eż. nefha bl-uġiġħ f'xi sieq, uġiġħ għal għarrieda fis-sider, dispneja).

Avvenimenti ċerebrovaskulari

Ir-riskju ta' avvenimenti ċerebrovaskulari possibbilment jiżdied b'SERMs oħrajn. Ir-riskju ta' avvenimenti ċerebrovaskulari assoċjati ma' ospemifene ma jistax jiġi eskluż. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tingħata riċetta għal ospemifene għal nisa li diġà għaddew mill-menopawsa bi storja ta' aċċessjoni jew fatturi oħrajn ta' riskju sinifikanti għal aċċessjoni.

Patoloġija ġinekoloġika li kienet teżisti minn qabel, ħlief sinjali ta' atrofiya vaġinali

Hemm *data* klinika limitata minn provi disponibbli dwar l-użu ta' ospemifene f'pazjenti b'kundizzjonijiet ġinekoloġiċi oħrajn. Hu rakkomandat li kwalunkwe patoloġija addizzjonali tiġi investigata u ttrattata kif suppost qabel ma jinbeda ospemifene.

Kanċer tas-sider

Ospemifene ma ġiex studjat formalment f'nisa bi storja medika fil-passat ta' kanċer tas-sider. L-ebda *data* mhi disponibbli dwar l-użu tiegħu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali użati fit-trattament ta' kanċer tas-sider bikri jew avanzat. Għalhekk ospemifene għandu jintuża għat-trattament ta' VVA biss wara li t-trattament ta' kanċer tas-sider, li jinkludi terapija adjuvanti, ikun tlesta.

Fwawar

Ospemifene jista' jżid l-inċidenza ta' fwawar u mhuwiex effettiv fit-tnaqqis ta' fwawar assoċjati ma' defiċjenza tal-estrogeni. F'xi pazjenti asintomatiċi, il-fwawar jistgħu jsejtnu mal-bidu tat-terapija. Madwar 1% tal-individwi waqfu fil-programm kliniku ta' fażi 2/3 minhabba fwawar.

L-għoti flimkien ma' fluconazole

Il-kawtela hi rakkomandata meta ospemifene jingħata flimkien ma' fluconazole (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun meħtieġ, minhabba indeboliment fit-tolleranza, ospemifene għandu jitwaqqaf sakemm idum it-trattament bi fluconazole.

Kontenut ta' lactose

Senshio fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Kontenut ta' Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq ospemifene

Fluconazole, inibitur moderat ta' CYP3A/moderat ta' CYP2C9 moderata/qawwi ta' CYP2C19, zied iż-żona taħt il-kurva (AUC) ta' ospemifene bi 2.7 darbiet. Dawn is-sejbiet jissuggerixxu li l-għoti ta' ospemifene flimkien ma' kwalunkwe prodott mediċinali li jinibixxi l-attività kemm ta' CYP3A4 kif ukoll ta' CYP2C9 (eż. fluconazole), ikun mistenni li jiżdied l-esponiment ta' ospemifene b'mod simili. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta ospemifene jingħata flimkien ma' fluconazole. F'każ ta'

indeboliment fit-tolleranza ta' ospemifene, dan għandu jitwaqqaf sakemm idum it-trattament bi fluconazole.

Ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur moderat ta' P-glikoproteina, żied l-AUC ta' ospemifene b'1.4 drabi. Din iż-żieda mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament sinifikanti minhabba l-varjabilità farmakokinetika inerenti ta' ospemifene. Għalhekk, m'hemm l-ebda raġuni biex wiehed jistenna li inibituri qawwija ta' CYP3A4 se jikkawżaw bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal ospemifene. L-għoti ta' ospemifene flimkien ma' inibituri qawwija/moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat f'pazjenti li huma magħrufa, jew issuspettati li huma metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2C9, ibbażat fuq genotyping jew storja medika/esperjenza preċedenti b'substrati oħrajn ta' CYP2C9.

Rifampicin, induttur qawwi tal-enzima CYP3A/CYP2C9, naqqas l-AUC ta' ospemifene bi 58%. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' ospemifene ma' indutturi qawwija tal-enzimi bħal carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort u rifabutin, se jkunu mistennija li jnaqqsu l-esponiment ta' ospemifene, li jista' jnaqqas l-effett kliniku.

L-inibizzjoni ta' UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, jew UGT1A8 tista' potenzjalment taffettwa l-glukuronidazzjoni ta' ospemifene u/jew ta' 4-hydroxyospemifene.

F'individwi b'saħħithom, l-assorbiment ta' ospemifene mhuwiex affettwat mill-użu flimkien ma' omeprazole orali, prodott mediċinali li jżid il pH gastriku.

L-effetti ta' ospemifene fuq prodotti mediċinali oħrajn

Studji dwar interazzjonijiet twettqu b'substrati probe għal CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, u CYP3A4 (omeprazole) u CYP2B6 (bupropion). Ospemifene ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għas-substrati, li jindika li ospemifene ma jaffettwax daww l-attivitajiet tal-enzimi *in vivo* sa grad klinikament sinifikanti.

Ospemifene u l-metabolit magħguri tiegħu, 4-hydroxyospemifene, inibixxa t-trasportatur organiku tal-ketajoni (OCT)1 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għalhekk, ospemifene jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OCT1 (eż. metformin, acyclovir, ganciclovir and oxaliplatin).

In vitro, ospemifene u 4-hydroxyospemifene inibixxew il-glukuronidazzjoni prinċipalment permezz ta' UGT1A3 u UGT1A9 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Il-farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali li huma metabolizzati prinċipalment permezz ta' UGT1A3 u UGT1A9 jistgħu jiġu affettwati meta mogħtija fl-istess hin ma' ospemifene u l-għoti fl-istess hin għandu jsir b'kawtela.

Is-sigurtà tal-użu ta' ospemifene flimkien ma' estrogeni jew SERMs oħrajn, bħal tamoxifen, toremifene, bazedoxifene u raloxifene, ma gietx studjata, u l-użu konkomitanti tiegħu mhuwiex rakkomandat.

Minhabba n-natura lipofilika tiegħu u l-karatteristiċi tal-assorbiment, interazzjoni bejn ospemifene u prodotti mediċinali bħal orlistat, ma tistax tiġi eskluża. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta ospemifene jiġi kombinat ma' orlistat. Għandu jitwettaq monitoraġġ kliniku tat-tnaqqis tal-effikaċja ta' ospemifene.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Senshio jista' jintuża biss minn nisa li diġà għaddew mill-menopawsa u m'għandux jintuża f'nisa li jistgħu joħorgu tqal. Jekk it-tqala ssehh waqt it-trattament b'ospemifene, ospemifene għandu jitwaqqaf immedjament.

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' ospemifene f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-bnedmin.

Treddigh

Senshio m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Senshio m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti huma fwawar jaharqu (7.5%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont it-terminu ppreferut tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi
ella 1 Reazzjonijiet avversi**

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Kandidjasite vulvovaginali/infezzjonijiet mikotiċi	-
Disturbi fis-sistema immuni	-	Sensittività eċċessiva għal medċina ^b , Sensittività eċċessiva ^b , Ilsien minfuħ
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras ^c	
Disturbi vaskulari	Fwawar jaharqu ^d	-
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx (li jinkludi raxx eritematuż, raxx ġeneralizzat	Hakk Urtikarja
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Spazmi tal-muskoli	-
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Tnixxija vaginali, Tnixxija ġenitali, Emorraġija vaginali	Ipertrofija endometrijali ^a (ħxuna endometrijali sonografika)

^a Ipertrofija endometrijali hi terminu fid-dizzjunarju MedDRA li jirrappreżenta sejbiet sonografiċi tal-ħxuna endometrijali.

^b Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet avversi elenkati taht disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda, ilsien minfuħ, edema fil-faringi u tidjiq tal-gerżuma kienu rrapportati.

^c Il-frekwenza ta' wġigh ta' ras irrappurtata fit-tabella li hi kkalkulata mill-provi kliniċi ta' fażi 2/3, fejn il-frekwenza kienet komparabbli bejn il-gruppi li kienu qed jieħdu 60 mg ta' ospemifene (5.4%) u daww fuq placebo (5.9%).

^d Fwawar inkluża iperidrozi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ospemifene inghata lil individwi f'doži wahidhom għal sa 800 mg kuljum u doži ripetuti sa 240 mg/jum għal 7 ijiem u sa 200 mg/jum għal 12-il ġimġha. M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal ospemifene. F'każ ta' doża eċċessiva, miżuri ġenerali ta' appoġġ għandhom jinbnew skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjenta.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni sesswali u modulatori tas-sistema ġenitali, modulatori selettiv tar-riċettur tal-estrogeni; Kodiċi ATC: G03XC05

Effetti farmakodinamiċi

Ospemifene huwa modulator tar-riċetturi selettivi tal-estrogeni mingħajr steroidi.

Tnaqqis fil-livelli tal-estrogeni li jsehhu wara l-menopawza jwasslu għal VVA, ikkaratterizzata minn tnaqqis fil-maturazzjoni ta' ċelluli epiteljali vaġinali, tnaqqis progressiv fil-vaskularità tat-tessuti vaġinali, u tnaqqis fil-lubrikazzjoni. Il-kontenut ta' glycogen ta' ċelluli epiteljali vaġinali jonqos ukoll, u dan jirriżulta fi tnaqqis fil-kolonizzazzjoni minn lactobacilli u żieda fil-pH vaġinali. Dan it-tibdil jirriżulta f'sinjali kliniċi li jinkludu nixfa vaġinali, ħmura, tikek żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda, sfurija, u frijabbiltà fil-muġuza. Barra minn hekk, dan it-tibdil jista' jirriżulta f'sintomi kroniċi assoċjati ma' VVA, l-aktar komuni fosthom huma nixfa vaġinali u wġiġh waqt l-att sesswali.

L-azzjonijiet bijoloġiċi ta' ospemifene huma medjati permezz tat-twaħħil ta' ospemifene u tal-metabolit maġġuri tiegħu mar-riċetturi tal-estrogeni. Il-kontribuzzjoni relattiva tal-metabolit għall-effett farmakoloġiku hi stmata li hi ta' madwar 40%. Dan it-twaħħil jirriżulta fl-attivazzjoni ta' xi passaġġi oestrogeniċi (aġoniżmu) u l-imblokk ta' passaġġi oestrogeniċi oħrajn (antagoniżmu). Il-profil tal-attività bijoloġika fil-bnedmin hu fil-biċċa l-kbira tiegħu minhabba l-kompost ġenitur.

Sejbiet mhux kliniċi juru li ospemifene u l-metabolu maġġuri tiegħu għandhom effetti li jixbah lil dak tal-estrogeni fil-vaġina li jżid il-maturazzjoni ċellulari u l-mukifikazzjoni tal-epitelju vaġinali. Fil-glandola mammarja, għandhom predominantament effetti antagonista fuq l-estrogeni. Fl-għadam, ospemifene għandu attività li tixbah lil dik tal-agonisti. Fl-utru, ospemifene u l-metabolit maġġuri tiegħu għandhom effetti agonisti/antagonisti dgħajfa parzjali. Dawn is-sejbiet mhux kliniċi huma konsistenti mas-sejbiet mill-provi kliniċi, li fihom ospemifene wera benefiċċji fuq il-fizjoloġija vaġinali mingħajr effetti apparenti li jixbhu lil dawg tal-estrogeni fuq it-tessut tas-sider, (ara s-sottotitlu 'Effikaċja klinika u sigurtà').

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà klinika ta' ospemifene ġew determinati primarjament minn żewġ studji multicentriċi, ikkontrollati bi placebo, li damu 12-il ġimġha (provi 15-50310 u 15-50821 u t-tielet prova dwar sigurtà fit-tul li damet 52 ġimġha (prova 15-50718) f'pazjenti li diġà għaddew mill-menopawza b'VVA. F'dawg il-provi, total ta' 1 102 mara rċiew 60 mg ta' ospemifene u 787 mara rċiew placebo.

Fiz-żewġ studji ta' 12-il ġimġha (provi 15-50310 u 15-50821), 739 pazjenta rċiew ospemifene u 724 pazjenta rċiew placebo. Il-pazjenti kollha rċiew lubrikant vaġinali mhux ormonali għall-użu skont il-ħtieġa; għalhekk, l-effetti fuq il-punti aħharin tal-effikaċja fil-grupp tat-trattament b'ospemifene kienu b'żieda ma' dawg miksuba bl-użu tal-lubrikant wahdu. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti minn nisa li diġà għaddew mill-menopawza, li kienu ġeneralment b'saħħithom, li kellhom bejn 41 sa 80 sena (età medja=59 sena), li fil-linja bazi kellhom $\leq 5.0\%$ ta' ċelluli superfiċjali fis-smear vaġinali, pH vaġinali ta' >5.0 , u kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas sintomu wieħed ta'

VVA moderata jew severa, fejn il-pazjenti kellhom jagħzlu s-sintomu li kien qed iddejjaqhom l-aktar (MBS). Kien hemm erba' punti aħharin primarji li għalihom il-bidla mil-linja bażi giet evalwata: perċentwali ta' ċelluli parabażali u ta' ċelluli superficjali fis-smear vaġinali, pH vaġinali, u MBS ta' VVA (nixfa jew uġiħ waqt l-att sesswali).

L-istudju fit-tul (prova 15-50718) kien studju dwar is-sigurtà u l-effikaċja, li dam 52 ġimgha, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, li sar fuq 426 mara li diġà għaddew mill-menopawsa, b'utru intatt. Mill-426 pazjenta li rreġistraw fl-istudju, 363 (85.2%) tal-individwi intgħażlu b'mod każwali biex jiehdu dożi orali ta' ospemifene 60 mg darba kuljum u 63 (14.8%) tal-individwi ntgħażlu b'mod każwali għal placebo. L-età medja tal-partecipanti kienet ta' 61.7 snin fil-grupp ta' ospemifene 60 mg u 62.9 sena fil-grupp tal-placebo.

Effikaċja klinika

Reazzjonijiet fiżjoloġiċi (miżuri oġġettivi)

Ospemifene (OSP) tejjeb it-tibdil fiżjoloġiku wara l-menopawsa. F'żewġ provi separati importanti ħafna li damu 12-il ġimgha (provi 15-50310 u 15-50821), ospemifene gie assoċjat ma' tnaqqis medju statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-perċentwali ta' ċelluli parabażali u pH vaġinali, u žieda medja statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-perċentwali ta' ċelluli superficjali, meta mqabbla ma' placebo ($P < 0.001$ għal kull parametru) f'ġimghat 4 u 12. Dan it-titjib fil-miżuri oġġettivi (ċelluli superficjali u parabażali u pH) kien sostnut f'nisa ttrattati b'ospemifene fi studju fit-tul li dam sa 52 ġimgha. Il-kobor tal-effett kien simili fit-tliet provi kollha (provi 15-50310 u 15-50821 u 15-50718).

Sintomi (miżuri suġġettivi)

L-aktar sintomu ta' dwejjaq (MBS - most bothersome symptom) gie evalwat fil-linja bażi, u wara 4 u 12-il ġimgha, bis-severità li ngħatat punteġġ kif ġej: Xejn=0, Ħafifa=1, Moderata=2, Severa=3. Tabella 2 turi l-bidla medja fil-punteġġ tas-severità fl-MBS wara 12-il ġimgha bl-ittestjar statistiku assoċjat għad-differenza kontra l-placebo għal provi 15-50310 u 15-50821.

Tabella 2: Analizi tal-effikaċja primarja - bidla mil-linja bażi sa ġimgha 12 fl-iktar sintomu ta' dwejjaq (ITT, LOCF)

Studju	Nixfa			Dispareunija		
	60 mg OSP	Placebo	valur p (P)	60 mg OSP	Placebo	valur p (P)
Prova 15-50310	-1.26	-0.84	0.021	-1.19	-0.89	0.023
Prova 15-50821	-1.3	-1.1	0.0803	-1.5	-1.2	0.0001

Tabella 3 turi l-perċentwali ta' individwi li rrapportaw bidla fl-MBS tagħhom f'ġimgha 12.

“Titjib” gie definit bħala tnaqqis fil-punteġġ tas-severità ta' 1 jew aktar.

“Solliet” gie definit bħala l-ebda sintomi jew sintomi ħfief biss f'ġimgha 12.

“Titjib sostanzjali” kien ristrett għal pazjenti li kellhom MBS moderat jew sever fil-linja bażi u li bidlu minn sever għal ħafif jew sever jew moderat għal xejn.

Tabella 3. Perċentwali ta' pazjenti b'titjib, sollied jew titjib sostanzjali ta' MBS wara 12-il ġimgħa fuq ospemifene vs placebo (ITT, LOCF)

	Titjib		Sollied		Titjib sostanzjali	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Prova 15-50310 Nixfa	74.6%	57.7%	66.1%	49.0%	42.4%	26.9%
	P=0.0101		P=0.0140		P=0.0172	
Prova 15-50821 Nixfa	70.6%	68.2%	61.9%	53.2%	46.3%	34.3%
	P=0.7134		P=0.1380		P=0.0385	
Prova 15-50310 Uġigh waq l-att sesswali	68.3%	54.1%	57.5%	41.8%	40.8%	29.5%
	P=0.0255		P=0.0205		P=0.0799	
Prova 15-50821 Uġigh waq l-att sesswali	79.9%	63.9%	63.0%	47.4%	52.8%	38.7%
	P=0.0000		P=0.0001		P=0.0006	

Ġie osservat andament fiż-żewġ provi fit-titjib ta' MBS mil-linja bażi sa 4 ġimgħat favur ospemifene meta mqabbel mal-placebo, għalkemm id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti.

Sigurtà klinika

Fil-provi kliniċi kollha kkontrollati bil-placebo ta' ospemifene, trombożi tal-vini profondi seħħet bi frekwenza ta' madwar 3.65 każijiet għal kull 1 000 sena ta' trattament lill-pazjenti fuq 60 mg ta' ospemifene (95% intervall ta' kunfidenza ta' 0.44 sa 13.19) kontra 3.66 każijiet għal kull 1 000 sena ta' trattament lill-pazjenti għall-placebo (95% intervall ta' kunfidenza ta' 0.09 sa 20.41; ir-riskju relattiv hu ta' 1.0).

Is-sigurtà endometrijali f'nisa ġiet evalwata fil-linja bażi u wara 12-il ġimgħa fiż-żewġ studji ta' fazi 3 li damu 12-il ġimgħa (provi 15-50310 u 15-50821: ospemifene, n=302; placebo, n=301). Għal individwi li lestew l-istudju ta' estensjoni ta' prova 15-50310 (ospemifene, n=41; placebo, n=18) u għal individwi fl-istudju fit-tul dwar is-sigurtà li dam 52 ġimgħa (prova 15-50718: ospemifene, n=276; placebo, n=46), is-sigurtà endometrijali ġiet evalwata permezz ta' bijopsija endometrijali fil-linja bażi u wara 12-il xahar. B'kolloxx, kien hemm 317-il mara fuq ospemifene u 64 mara fuq il-placebo li kellhom bijopsija fil-linja bażi kif ukoll bijopsija wara 52 ġimgħa. L-ebda każijiet ta' iperplasija endometrijali ma ġew irrappurtati fl-ebda wiehied miż-żewġ punti ta' żmien.

Kien hemm mara waħda (0.3%) li żviluppat iperplasija endometrijali fil-grupp ta' ospemifene (iperplasija sempliċi mingħajr atipija) 88 jum wara l-aħħar doża tal-medicina tal-istudju. L-ebda mara fiż-żewġ gruppi ma żviluppat kanċer endometrijali jew kanċer tas-sider matul il-provi. Tul il-provi kliniċi kollha kkontrollati bil-placebo, ma kien hemm ebda differenza sinifikanti f'avvenimenti avversi relatati mas-sider bejn ospemifene u placebo. L-inċidenza ta' sejbiet anormali, imma mhux klinikament sinifikanti, fuq palpazzjoni tas-sider u mammografija naqsu fil-popolazzjoni li kienet fuq 60 mg ta' ospemifene matul l-istudju ta' sena (prova 15-50718) minn 1.6% għal 0.6% u minn 11.8% għal 8.1% rispettivament. B'kuntrast ma' dan, sejbiet anormali u mhux klinikament sinifikanti fuq il-mammografija żdiedu fil-popolazzjoni fuq placebo minn 6.5% għal 8.3%. Ma kien hemm l-ebda sejbiet anormali ta' palpazzjoni tas-sider fil-grupp tal-placebo fil-linja bażi jew fit-tmiem tal-istudju.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ospemifene f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-VVA (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ospemifene jigi assorbit malajr wara l-ghoti orali, b' T_{max} ta' madwar 3 - 4 sigħat wara d-doża fl-istat mhux sajjem. Il-bijodisponibilità assoluta ta' ospemifene ma gietx stabbilita. Il-medja tas- C_{max} u l- AUC_{0-24hr} ta' ospemifene kienu 785 ng/mL u 5 448 ng•hr/mL, rispettivamente, wara doži ripetuti ta' 60 mg ospemifene darba kuljum fl-istat mhux sajjem.

Meta ospemifene jingħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham, is- C_{max} u l-AUC ikunu 2.5 darbiet u 1.9 darbiet oghla, rispettivamente, b'varjabilità iktar baxxa meta mqabbla mal-istat sajjem. Ikla b'ammont baxx ta' xaham irriżultat f'madwar żieda ta' darbtejn fl-esponiment ta' ospemifene u ikla b'ammont għoli ta' xaham irriżultat f'żieda ta' madwar tliet darbiet fl-esponiment ta' ospemifene f'żewġ studji li juru l-effett tal-ikel b'formulazzjoni differenti tal-pillola mill-formulazzjoni kummerċjali. Hu rakkomandat li ospemifene għandu jittiehed mal-ikel fl-istess hin kuljum.

Distribuzzjoni

Ospemifene u 4-hydroxyospemifene jehlu hafna (it-tnejn > 99%) mal-proteini tas-serum. Id-diviżjoni tal-plażma/taċ-ċelluli tad-demm ta' [^{14}C]-Ospemifene (< 3%) u ta' [^{14}C]-4-hydroxyospemifene (< 2%) hija baxxa. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni hu ta' 448 l.

Bijotrasformazzjoni

Ospemifene u l-metabolit maġġuri tiegħu, 4-hydroxyospemifene, huma metabolizzati b'mogħdijiet metabolici multipli, l-enzimi ewlenin involuti huma UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 u UGT1A8, u CYP2C9, CYP3A4 and CYP2C19. Il-metabolit maġġuri, 4-hydroxyospemifene, gie osservat li jgħaddi minn eliminazzjoni limitata mir-rata ta' formazzjoni (b' $t_{1/2}$ simili għall-kompost ġenitur) fi studju dwar il-bilanċ tal-piż tal-bniedem. Il-komponent prinċipali radjuattiv kemm fil-plażma kif ukoll fl-ippurgar kien ospemifene u l-metabolit prinċipali 4-hydroxyospemifene. Ospemifene u 4-hydroxyospemifene ammontaw għal madwar 20% u 14% tar-radjuattività totali fis-serum, rispettivamente. It-tnehhija apparenti totali mill-ġisem hi ta' 9.16 l/sieġha bl-użu ta' metodu ta' popolazzjoni.

In vitro, ospemifene u 4-hydroxyospemifene ma inibixxewx jew induċew l-attività tal-enzimi CYP450 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. *In vitro*, ospemifene u 4-hydroxyospemifene inibixxew il-glukuronidazzjoni permezz ta' UGT1A3 u UGT1A9 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Fi studji *in-vitro* ospemifene hu inibitur dgħajjef għal CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 u CYP2D6. Flimkien ma' dan, l-istudji *in vitro* wrew li ospemifene hu induttur dgħajjef għal CYP2B6 u CYP3A4. Fl-istudji *in vitro*, ospemifene u 4-hydroxyospemifene ma inibixxewx P-glikoproteina (P-gp), proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), trasportatur enajoniku organiku polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, trasportatur enajoniku organiku (OAT)1, OAT3, jew trasportaturi tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Mhux magħruf jew ospemifene huwiex sottostrat għal BCRP fl-imsaren. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela jekk ospemifene jingħata ma' inibitur ta' BCRP.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali apparenti ta' ospemifene f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa hi ta' madwar 25 sieġha. Wara l-ghoti orali ta' [3H]-ospemifene fl-istat sajjem, madwar 75% u 7% tad-doża tnehhiet fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivamente. Inqas minn 0.2% tad-doża ta' ospemifene tnehhiet mhux mibdula fl-awrina. Wara għoti orali wiehed ta' 60 mg ospemifene fl-istat mhux sajjem, 17.9%, 10.0% u 1.4% tad-doża ġew eliminati fl-ippurgar bħala ospemifene, 4-hydroxyospemifene u 4'-hydroxyospemifene, rispettivamente. Mhuwiex magħruf x'sar mill-bqija tal-frazzjoni iżda dan probabbli jista' jigi spjegat mill-formazzjoni tal-metaboliti ta' glucuronide.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ospemifene juri farmakokinetika lineari fl-istat mhux sajjem fil-medda tad-doża ta' 60 mg sa 240 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Età

L-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' ospemifene ma ġew osservati fuq il-medda ta' età studjata (40-80) sena. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji farmakokinetiċi b'ospemifene fil-popolazzjoni pedjatrika.

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija mill-kliwi tas-sustanza attiva mhux mibdula hu passaġġ minuri tal-eliminazzjoni. Inqas minn 0.2% tad-doża ta' ospemifene titneħħa mhux mibdula fl-awrina. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, l-esponiment għal ospemifene żdied b'madwar 20%, meta mqabbel ma' individwi mqabbla b'saħħithom. Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn individwi b'indeboliment sever tal-kliwi u individwi b'saħħithom. Id-differenza mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti u l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Ospemifene jiġi metabolizzat u eliminat primarjament mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' ospemifene tiġi affettwata b'mod ħafif biss minn indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (punteġġi Child Pugh ta' 5-9) meta mqabbla ma' kontrolli mqabbla b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, l-esponiment ta' ospemifene u 4-hydroxyospemifene kien madwar 30% u 70% oġġla. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' ospemifene minn indeboliment moderat tal-fwied ma ġiex ikkunsidrat li hu klinikament sinifikanti meta tiġi kkunsidrata l-varjabilità farmakokinetika inerenti ta' ospemifene. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Il-farmakokinetika ta' ospemifene ma ġiex evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ tal-Klassi Child-Pugh ta' > 9).

Sess

Senshio hu indikat għall-użu f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

Razza

Differenzi farmakokinetiċi minhabba r-razza ġew studjati f'1 091 mara li diġà għaddew mill-menopawsa, li jinkludu 93.1% Bojod, 3.9% Suwed, 1.8% Asjatiċi u 1.1% ta' razzi oħrajn, fi provi dwar VVA. Ma kienx hemm differenzi li setgħu jiġu osservati fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ospemifene fost dawn il-gruppi; madankollu, l-influenza tar-razza ma tistax tiġi determinata b'mod konkluziv.

Metabolizzaturi batuti ta' CYP2C9

Kemm CYP2C9 kif ukoll CYP3A4 huma involuti fil-metaboliżmu ta' ospemifene. L-ġhoti flimkien ta' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, żied l-AUC ta' ospemifene b'1.4 darbiet. F'metabolizzaturi batuti ta' CYP2C9, l-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' CYP3A4 jista' jżid il-konċentrazzjoni sistemika ta' ospemifene sa grad akbar. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' ospemifene ma' inibituri qawwi/moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat f'pazjenti li huma magħrufa jew li huma ssuspettati li huma metabolizzaturi batuti ta' CYP2C9, ibbażat fuq il-genotyping jew storja medika/esperjenza fil-passat ma' sottostrati oħrajn ta' CYP2C9.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar tossiċità kkawżata minn dozi ripetuti fil-ġrieden, firien, klieb u xadini cynomolgus, l-organi prinċipali fil-mira tat-tossiċità kienu l-ovarji, l-utru u l-fwied. Tibdil relatat ma' ospemifene kien jinkludi ċisti follikulari tal-ovarji, atrofiya stromali endometrijali u ipertrofiya/iperplasija

endometrijali li huma konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' ospemifene fl-animall intatt, normalment ciklat. Fil-fwied, ġew osservati ipertrofija epatoċita jew żieda fil-ħażna ta' glycogen, żieda f'alanine aminotransferase (ALT) u alkaline phosphatase (ALP). B'mod ġenerali, dawn is-sejbiet huma karatteristiċi għal induzzjoni ta' isoenzimi CYP u huma kkunsidrati bħala risponsi adattivi mingħajr l-ebda sinjali istopatoloġiċi ta' ħsara fil-fwied. L-ebda tibdil fil-parametri bijokimiċi tad-demem bħal ALT jew ALP ma ġew determinati f'nisa li diġà kellhom il-menopawsa, ittrattati b'ospemifene fl-istudji kliniċi. Mehuda flimkien, it-tibdil fil-fwied osservat f'esperimenti fuq l-animalli fi studji dwar tossiċità kkawżata minn dożi ripetuti, hu kkunsidrat bħala tibdil adattiv minħabba l-induzzjoni tal-enzimi u minħabba li n-nuqqas ta' kwalunkwe sinjali kliniċi mhux probabbli li jirrappreżenta tħassib dwar is-sigurtà għall-bnedmin.

Ospemifene ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku meta ġie evalwat f'sensiela standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*.

Fi studju dwar il-karċinoġeneċità li dam sentejn li sar fuq ġrieden nisa, ospemifene ikkawża żidiet relatati mat-trattament fis-sejbiet neoplastiċi fil-glandola adrenali u fl-ovarji. L-esponiment sistemiku (AUC) f'dawn id-dożi kien ta' 2.1, 4.0 u 4.7 darbiet aktar mill-AUC f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li ngħataw 60 mg/jum. Fil-glandola adrenali, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' ċelluli subkapsulari adrenali u tumuri kortikali adrenali f'animalli li ngħataw doża għolja. Fl-ovarji, kien hemm żieda fit-tumuri stromali tas-sex-cord, tumuri tubulostromali, tumuri taċ-ċelluli granulosa u luteomi fil-gruppi kollha ta' trattament.

Fi studju dwar il-karċinoġeneċità li dam sentejn li sar fuq il-firien, ġiet osservata żieda ċara f'tumuri tat-timu li kienu fil-biċċa tagħhom beninni, fil-livelli kollha tad-doża ta' ospemifene. Dan l-effett sehh probabbilmint minħabba l-effett antiestroġeniku ta' ospemifene f'dan it-tessut fil-mira, li kien qed inaqqas il-proċess tal-involuzzjoni fiżjoloġika tat-timu (atrofija) ikkaġunat mill-estroġeni li jibda waqt il-pubertà. Fil-fwied, ġiet osservata żieda fit-tumuri epatoċellulari fil-livelli kollha tad-doża ta' ospemifene. L-esponiment sistemiku (AUC) fid-dożi mogħtija kien ta' 0.3, 1.0 u 1.2 darbiet aktar mill-AUC f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa li ngħataw 60 mg/jum.

B'mod ġenerali, l-iżvilupp tat-tumuri f'dawn l-istudji hu maħsub li huma r-riżultat ta' mekkaniżmi ormonali speċifiċi ta' animalli gerriema meta jiġu ttrattati matul il-ħajja riproduttiva tagħhom; dawn is-sejbiet mhux probabbli li se jkollhom l-ebda rilevanza klinika f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

Ospemifene ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek. Fi studju dwar ir-riproduzzjoni fuq żewġ ġenerazzjonijiet dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, ospemifene ikkawża żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni, żieda fin-numru ta' frieh mejtin fit-twelid, kif ukoll żieda fl-inċidenza ta' telf wara t-twelid ta' frieh fil-ġenerazzjoni F1. Fil-ġenerazzjoni materna F0, ġiet osservata ġestazzjoni mtawla b'mod sinifikanti. Madankollu, l-esponimenti kollha kienu ferm inqas mill-esponiment uman intenzjonat. L-effetti riproduttivi osservati huma kkunsidrati li huma relatati ma' attività tar-riċettur tal-estroġenu ta' ospemifene. Ma sarux studji dwar il-fertilità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Colloidal silicon dioxide (E 551)
Magnesium stearate (E 578)
Mannitol (E 421)
Microcrystalline cellulose (E 460)
Povidone (E 1201)
Pregelatinised starch (maize)
Sodium starch glycolate (tip A)

Kisja tar-rita

Hypromellose (E 464)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E 171)
Triacetin (E 1518)
Macrogols (E 1521)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC/PVdC-Aluminju.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 7, 28 jew 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2015
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017 CA Amsterdam

L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Senshio 60 mg pilloli miksija b'rita
ospemifene

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' ospemifene.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/978/001 7 pilloli miksija b'rita
EU/1/14/978/002 28 pilloli miksija b'rita
EU/1/14/978/003 84 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

BN

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Senshio

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Senshio 60 mg pilloli
ospemifene

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shionogi

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. OHRAJN

Tne.
Tli.
Erb.
Ham.
Gim.
Sib.
Had.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Senshio 60 mg pilloli miksija b'rita ospemifene

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Senshio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Senshio
3. Kif għandek tiehu Senshio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Senshio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Senshio u għalxiex jintuza

Senshio fih is-sustanza attiva ospemifene. Ospemifene jappartjeni għal grupp ta' medicini li ma fihomx ormoni msejja Modulatori tar-Ricetturi Selettivi tal-Estroġenu (SERMs).

Senshio jintuza għal trattament ta' nisa b'sintomi moderati sa severi ġewwa u barra l-vaġina ta' wara l-menopawsa, bħal ħakk, nixfa, ħruq u wġiħ waqt attività sesswali (uġiħ waqt l-att sesswali). Dan hu magħruf bħala atrofiya vulvari u vaġinali. Dan jiġi kkawżat minn tnaqqis fil-livelli tal-ormon femminili estroġenu fil-ġisem tiegħek. Meta jiġri dan, il-ħitan vaġinali jistgħu jirqaqu. Dan jiġri b'mod naturali wara l-menopawsa.

Senshio jaħdem b'mod simili bħal xi wħud mill-effetti utli tal-estroġenu, u jgħin sabiex itejjeb dawn is-sintomi u l-kawżi diġà eżistenti ta' atrofiya vulvari u vaġinali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Senshio

Tihux Senshio

- jekk inti allergiku għal ospemifene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek jew qatt kellek embolu tad-demm f'vina (trombozi), pereżempju f'riġlejk (trombozi tal-vini profondi), fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), jew f'għajnejk (trombozi fir-retina).
- jekk għandek ħruq ta' demm mill-vaġina li ma jistax jiġi spjegat.
- jekk it-tabib tiegħek jaħseb li għandek kanċer tas-sider jew qed tiġi ttrattata għal kanċer tas-sider.
- jekk it-tabib tiegħek jaħseb li jista' jkollok jew qed tiġi ttrattata għal kanċer li hu sensitiv għall-estroġeni, bħal kanċer tal-utru.
- jekk għandek ħxuna eċċessiva tar-rita tal-utru, bħal iperplasija endometrijali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Ġaladarba tkun bdejti tiehu Senshio, għandek tara lit-tabib tiegħek għal check-ups regolari (mill-inqas darba fis-sena). F'dawn iċ-check-ups, iddiskuti mat-tabib tiegħek il-benefiċċji u r-riskji li tkompli tiehu Senshio.

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Senshio jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik.

- Kwalunkwe mill-qraba tiegħek qatt kellhom embolu fis-sieq, pulmun jew organu ieħor.
- Għandek hafna piż żejjed (BMI ta' > 30 kg/m²).
- Għandek kundizzjoni awtoimmuni imsejja lupus erythematosus sistematiku (SLE).
- Kellek aċċessjoni (avveniment ċerebrovaskulari), jew jekk it-tabib tiegħek ikun qallek li inti f'riskju għoli li jkollok waħda.
- Qed tbatu minn kwalunkwe mard ġinekologiku, hlief atrofija vulvari u vaginali.
- Kellek kanċer tas-sider.

Waqt li tkun qed tiehu Senshio

- Jekk ma tkunx tista' timxi għal hin twil jew toqghod bilqiegħda għal hin twil fl-istess pożizzjoni minhabba operazzjoni maġġuri, korriment, mard jew vjaġġ twil, dan jista' jevita ċirkolazzjoni tad-demmi tajba u jista' jżid b'mod temporanju r-riskju ta' emboli fid-demmi. Għalhekk, għandek tkellem tabib immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li inti twaqqaf it-trattament għal mill-inqas 4 sa 6 ġimgħat qabel operazzjoni maġġuri, jew matul perjodu twil ta' serħan fis-sodda, eż. korriment jew mard. It-trattament b'Senshio jista' jerga' jinbeda hekk kif terġa' tikseb il-mobilità tiegħek u b'konsultazzjoni mat-tabib tiegħek.
- Jekk isehh xi hruġ tad-demmi mill-vaġina waqt li tkun qed tiehu Senshio, jew dritt wara li tkun waqfati tiegħu, **għandek tkellem lit-tabib tiegħek**.
- Jekk ikollok sinjali ta' emboli tad-demmi magħqud, bħal nefha bl-uġiġħ u ħmura fir-riglejn, uġiġħ fis-sider li jiġi f'daqqa, diffikultà biex tiehu n-nifs jew aċċessjoni waqt li tkun qed tiehu Senshio, **għandek tieqaf tiehu Senshio u tara tabib immedjatament**.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti. Din il-medicina hi intenzjonata biss għall-użu f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa.

Mediċini oħra u Senshio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tiħux Senshio ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini

- Estroġeni.
- Kwalunkwe mediċina oħra li tappartjeni għall-grupp imsejjah SERMs, bħal tamoxifen, toremifene, bazedoxifene u raloxifene.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Senshio ma':

- Fluconazole (mediċina orali li tintuża għal trattament ta' infezzjonijiet fungali) għax din tista' żżid l-ammont ta' ospemifene fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaf it-trattament b'Senshio waqt li inti tkun qed tiehu fluconazole.
- Kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin, li jistgħu jwasslu għal effetti imnaqqas ta' Senshio:
 - Rifampicin u rifabutin li komunement jintużaw għal trattament tat-tuberkulozi.
 - Carbamazepine u phenytoin li jintużaw għal trattament ta' konvulzjonijiet/aċċessjonijiet (antikonvulzanti).
 - St John's wort, mediċina li ġejja mill-ħaxix li xi kultant tintuża għal trattament tad-depressjoni.
 - Orlistat li xi kultant tintuża għal trattament ta' obesità.
- Kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin, peress li l-koncentrazzjonijiet tagħhom jistgħu jiżiedu waqt li tkun qed tiehu Senshio:
 - Metformin li jintuża biex jittratta dijabete ta' Tip II.
 - Aciclovir li jintuża biex jittratta ponot minhabba d-deni u herpes ġenitali.

- Ganciclovir li jintuża biex jittratta infezzjonijiet ikkawżati minn virus imsejjah cytomegalovirus.
- Oxaliplatin, mediċina kontra l-kanċer għal kanċer (metastatiku) avanzat tal-musrana l-kbira (il-kolon) jew tal-warrani (ir-rektum).

Tqala, treddigh u fertilità

Senshio hu indikat għall-użu biss f'nisa li diġà għaddew mill-menopawsa. M'għandux jittiehed minn nisa li huma tqal, li għad jista' jkollhom tarbija, jew li jkunu qed iredgħu. Dan għaliex m'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Senshio f'nisa tqal jew qabel il-menopawsa jew dawk li qed iredgħu.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tiehu Senshio; it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatement.

Sewqan u thaddim ta' magni

Senshio m'għandu l-ebda jew ftit li xejn influwenza fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Senshio fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Senshio fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Senshio

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda meħuda mill-ħalq fl-istess ħin kuljum. Senshio għandu jittiehed mal-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ikel.

Senshio għandu jittiehed kuljum sakemm jgħidlek tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Pazjenti b'mard tal-fwied

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek funzjoni tal-fwied mnaqqsa b'mod sever.

Jekk tiehu aktar Senshio milli suppost

Jekk tuża iktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Senshio

Jekk tinsa tiehu pillola, għandek tiehu l-pillola li tkun insejt tiehu (mal-ikel), hekk kif tiftakar fl-istess jum. M'għandekx tiehu żewġ pilloli fl-istess jum biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tuża Senshio

M'intix se tibbenifika mill-effetti ta' Senshio jekk tieqaf tużah mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jispjega l-effetti li twaqqaf it-trattament u se jiddiskutu wkoll possibbiltajiet oħrajn għat-trattament miegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Infezzjoni tal-partijiet ġenitali kkawżata minn fungu (tbajja' bojod).
- Fwawar (inkluzi ħruġ eċċessiv ta' għaraq)
- Bughawwieġ tal-muskoli
- Tnixxija vaġinali jew tnixxija ġenitali
- Raxx
- Uġiġħ ta' ras
- Ħruġ ta' demm mill-vaġina

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Thaxxin tar-rita tal-ġuf (endometriju) kif jidher fuq ultrasound scan (ipertrofija endometrijali)
- Reazzjoni allergika. Sintomi ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu raxx, ħakk fil-ġilda, irqajja' mtella' fuq il-ġilda (urtikarja), nefha tal-ilsien u tal-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Senshio

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-fojl wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Senshio

- Is-sustanza attiva hi ospemifene. Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' ospemifene.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: Colloidal silicon dioxide (E 551), magnesium stearate (E 578), mannitol (E 421), microcrystalline cellulose (E 460), povidone (E 1201), pregelatinized starch (maize), sodium starch glycolate (tip A) (ara sezzjoni 2 "Senshio fih is-sodium").
 - Kisja tar-rita: Hypromellose (E 464), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Senshio fih il-lactose"), titanium dioxide (E 171), triacetin (E 1518), polyethylene glycol (E 1521).

Kif jidher Senshio u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) ta' Senshio 60 mg huma pilloli miksija b'rita, ovali, bikonvessi, ta' kulur abjad sa abjad jagħti fil-griż, (bejn wieħed u ieħor 12 mm twal b'6.45 mm wiesgħa) imnaqqxin b'"60" fuq naħa waħda.

Huma ppakkjati f'folji u huma disponibbli f'daqsijiet tal-pakkett ta' 7, 28 jew 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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/Tηλ:
+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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.