

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Senshio 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ospemifen 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză sub formă de monohidrat 1,82 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de 12 mm x 6,45 mm, imprimate cu „60” pe una din părți.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Senshio este indicat pentru tratamentul atrofiei vulvare și vaginale (AVV) simptomatice, de intensitate moderată până la severă, la femeile în postmenopauză.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Senshio este de un comprimat de 60 mg o dată pe zi, împreună cu alimente, administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată împreună cu alimente, imediat ce pacienta își aduce aminte. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi.

Persoane vârstnice

Nu este necesară ajustarea dozei la paciente cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Ospemifenul nu a fost studiat la paciente cu insuficiență hepatică severă, prin urmare administrarea Senshio nu este recomandată la aceste paciente (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Ospemifen nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația pentru tratamentul AVV simptomatice, de intensitate moderată până la severă, la femeile în postmenopauză.

Mod de administrare

Administrare orală.

Un comprimat trebuie înghițit întreg, împreună cu alimente, și administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Evenimente de tromboembolie venoasă activă (ETEV) sau în antecedente, incluzând tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză a venelor retiniene.
- Sângerare vaginală inexplicabilă.
- Paciente cu cancer de sân suspectat sau care se află sub tratament activ (incluzând tratamentul adjuvant) pentru cancer de sân (vezi pct. 4.4).
- Afecțiune malignă suspectă sau activă, dependentă de hormoni sexuali (de exemplu cancer endometrial).
- Paciente cu semne și simptome de hiperplazie endometrială sau cancer endometrial; siguranța la acest grup de paciente nu a fost studiată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru tratamentul atrofiei vulvare și vaginale, administrarea ospemifen trebuie începută numai în cazul simptomelor care afectează negativ calitatea vieții, de exemplu dispareunie și uscăciune vaginală. În toate cazurile, trebuie avută în vedere evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor cel puțin anual, luând în considerare alte simptome de menopauză, efectele asupra țesuturilor uterine și mamare, riscurile tromboembolice și cerebrovasculare. Administrarea de ospemifen trebuie continuată atâta timp cât beneficiul depășește riscul.

Aspecte endometriale

În cadrul studiilor clinice s-a observat o creștere medie de 0,8 mm a grosimii endometrului după 12 luni (evaluată prin ecografie, conform protocolului) și nu au existat creșteri ale incidenței sângerărilor vaginale sau microhemoragiilor (spotting) la grupul tratat cu ospemifen, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. În cazul în care apar sângerări sau microhemoragii după o perioadă de tratament, sau dacă acestea continuă după terminarea tratamentului, întotdeauna sunt necesare investigații, care pot include o biopsie endometrială, pentru a exclude existența unei afecțiuni endometriale. După un an de tratament, frecvența hiperplaziei endometriale a fost de 0,3% (1 caz din 317 biopsii), cu o limită superioară a intervalului de încredere 95% de 1,74% (vezi pct. 5.1). La 0,4% dintre femeile în postmenopauză cărora li s-a administrat tratament cu ospemifen timp de până la 1 an, s-a raportat apariția polipilor endometriali benigni, comparativ cu 0,2% dintre femeile la care s-a administrat placebo.

Evenimente tromboembolice venoase (ETEV)

Riscul de ETEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) este crescut în cazul asocierii cu alți modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE). Nu poate fi exclus riscul de ETEV asociat cu ospemifen. Factorii de risc în general recunoscuți pentru ETEV includ vârsta avansată, antecedentele heredocolaterale, obezitatea severă (IMC > 30 kg/m²) și lupusul eritematos sistemic (LES). Riscul de ETEV este temporar crescut în cazul imobilizării prelungite, traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale majore. Administrarea de ospemifen trebuie întreruptă cu cel puțin 4 până la 6 săptămâni înaintea și în timpul imobilizării prelungite (de exemplu în caz de recuperare postoperatorie, repaus la pat prelungit). Tratamentul trebuie reluat numai după mobilizarea pacientei.

Dacă ETEV se dezvoltă după începerea tratamentului, tratamentul trebuie întrerupt. Pacientele trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului în cazul în care prezintă un posibil simptom tromboembolic (de exemplu tumefacție dureroasă la nivelul piciorului, durere toracică neașteptată, dispnee).

Evenimente cerebrovasculare

Este posibil ca riscul evenimentelor cerebrovasculare să fie crescut în cazul administrării altor MSRE. Nu se poate exclude riscul evenimentelor cerebrovasculare asociate cu ospemifen. Acesta trebuie avut în vedere atunci când se prescrie ospemifen la femeile în postmenopauză și care au avut în antecedente un accident vascular cerebral sau alți factori de risc semnificativi pentru accidente vasculare cerebrale.

Afecțiuni ginecologice preexistente, cu excepția semnelor de atrofie vaginală

Datele provenite din studiile clinice cu privire la utilizarea ospemifenului la paciente cu alte afecțiuni ginecologice sunt limitate. Se recomandă ca orice afecțiune patologică suplimentară să fie investigată și tratată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului cu ospemifen.

Cancer de sân

Ospemifenul nu a fost studiat în mod oficial la femeile cu antecedente de cancer mamar. Nu sunt disponibile date privind utilizarea concomitentă a acestui medicament cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului de sân în stadiul inițial sau avansat. Prin urmare, ospemifenul trebuie utilizat pentru tratamentul AVV numai după ce s-a încheiat tratamentul cancerului de sân, incluzând terapia adjuvantă.

Bufeuri

Ospemifenul poate crește incidența bufeurilor și nu este eficace în reducerea bufeurilor asociate cu deficitul estrogenic. La unele paciente asimptomatice, bufeurile pot apărea după începerea tratamentului. Aproximativ 1% dintre subiecți au întrerupt tratamentul în cadrul programului clinic de fază 2/3 din cauza bufeurilor.

Administrarea concomitentă a ospemifenului împreună cu fluconazol

Se recomandă prudență atunci când se administrează ospemifen concomitent cu fluconazol (vezi pct. 4.5). Administrarea ospemifenului trebuie oprită pe durata tratamentului cu fluconazol, dacă această terapie este necesară, din cauza problemelor de toleranță.

Conținutul de lactoză

Senshio conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținutul de sodiu

Senshio conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ospemifen

Fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A / moderat al CYP2C9 / puternic al CYP2C19, a crescut aria de sub curba concentrației (ASC) a ospemifenului de 2,7 ori. Aceste rezultate sugerează că se anticipează ca administrarea concomitentă a ospemifenului cu orice alt medicament care inhibă atât activitatea CYP3A4, cât și a CYP2C9 (de exemplu fluconazol) să crească expunerea la ospemifen într-un mod similar. Prin urmare se recomandă prudență când se administrează ospemifen concomitent cu

fluconazol. În cazul în care apar probleme de toleranță la ospemifen, administrarea acestuia trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu fluconazol.

Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor moderat al glicoproteinei P, a crescut ASC a ospemifenului de 1,4 ori. Această creștere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic, având în vedere variabilitatea farmacocinetică a ospemifenului. Prin urmare nu există motive care să sugereze faptul că expunerea la inhibitori puternici ai CYP3A4 ar putea provoca modificări, semnificative din punct de vedere clinic, ale expunerii la ospemifen. Administrarea concomitentă a ospemifenului cu inhibitori puternici/moderați ai CYP3A4 trebuie evitată la pacienții despre care se știe sau se suspectează că sunt metabolizatori lenti prin intermediul CYP2C9 pe baza genotipului sau antecedentelor/experienței precedente cu alte substraturi ale CYP2C9.

Rifampicina, un inductor enzimatic puternic al CYP3A / CYP2C9, a scăzut ASC a ospemifenului cu 58%. Prin urmare, se anticipează că administrarea concomitentă a ospemifenului concomitent cu inductori enzimatici puternici cum sunt carbamazepina, fenitoina, sunătoare și rifabutina poate scădea expunerea la ospemifen, ceea ce poate duce la o scădere a efectului clinic.

Inhibarea UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 sau UGT1A8 poate afecta glucoronoconjugarea ospemifenului și/sau 4-hidroxiospemifenului.

La subiecții sănătoși, absorbția ospemifenului nu este afectată de administrarea orală concomitentă a omeprazolului, un medicament care crește pH-ul gastric.

Efectele ospemifenului asupra altor medicamente

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate cu substraturi specifice pentru CYP2C9 (warfarină), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19 și CYP3A4 (omeprazol) și CYP2B6 (bupropionă). Ospemifen nu a provocat modificări semnificative clinic în ceea ce privește expunerea la substraturi, ceea ce indică faptul că ospemifen nu afectează acele activități enzimatice *in vivo* într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic.

Ospemifen și metabolitul principal al acestuia, 4-hidroxiospemifen, a inhibat *in vitro* transportorul cationic organic (OCT)1, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, ospemifen poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale OCT1 (de exemplu metformină, aciclovir, ganciclovir și oxaliplatină).

In vitro, ospemifenul și 4-hidroxiospemifenul au inhibat glucoronoconjugarea, în principal prin intermediul UGT1A3 și UGT1A9, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Farmacocinetica medicamentelor care sunt metabolizate în principal de UGT1A3 și UGT1A9 poate fi afectată în cazul administrării concomitente cu ospemifen, iar administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție.

Siguranța utilizării ospemifenului concomitent cu estrogenii sau cu alți MSRE, cum sunt tamoxifen, toremifen, bazedoxifen și raloxifen, nu a fost studiată și administrarea concomitentă a acestuia nu este recomandată.

Din cauza naturii lipofilice și a caracteristicilor de absorbție, interacțiunea dintre ospemifen și medicamente cum este orlistat nu poate fi exclusă. Prin urmare se recomandă prudență atunci când ospemifen este administrat concomitent cu orlistat. Trebuie efectuată monitorizarea clinică în vederea detectării scăderii eficacității ospemifenului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Senshio este indicat numai pentru utilizare la femei în postmenopauză și nu trebuie utilizat la femei aflate la vârsta fertilă. Dacă apare sarcina în timpul tratamentului cu ospemifen, acesta trebuie oprit imediat.

Nu există date provenite din utilizarea ospemifen la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alăptarea

Senshio nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Senshio nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost bufeurile (7,5%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Candidoză vulvovaginală / infecții micotice	-
Tulburări ale sistemului imunitar	-	Hipersensibilitate la medicament ^b , Hipersensibilitate ^b , Umflare a limbii
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^c	
Tulburări vasculare	Bufeuri ^d	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii (include erupții cutanate tranzitorii eritematoase, erupții cutanate tranzitorii generalizate)	Prurit Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Secreții vaginale, Secreții genitale, Hemoragie vaginală	Hipertrofie endometrială ^a (grosime endometrială determinată prin ecografie)

^a Hipertrofia endometrială este un termen din dicționarul MedDRA care reprezintă determinări ecografice ale grosimii endometrului.

^b Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând reacțiile adverse enumerate la paragraful privind afecțiunile cutanate și ale țesutului subcutanat, umflare a limbii, edem faringian și constricție faringiană.

^c Frecvența de apariție a cefaleei raportată în tabel este cea calculată din studiile clinice de fază 2/3, în care frecvența a fost comparabilă între grupurile de tratament cu ospemifen 60 mg (5,4%) și placebo (5,9%).

^d Bufeurile includ hiperhidroză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Ospemifen a fost administrat la subiecți în doze unice de până la 800 mg pe zi și în doze repetate de până la 240 mg/zi timp de 7 zile și de până la 200 mg/zi timp de 12 săptămâni. Nu există antidot specific pentru ospemifen. În caz de supradozaj, trebuie luate măsurile de susținere generale, în funcție de semnele și simptomele pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, modulatori selectivi al receptorilor estrogenici, codul ATC: G03XC05

Efecte farmacodinamice

Ospemifenul este un modulator selectiv nesteroidian al receptorilor de estrogeni.

Scăderea concentrațiilor plasmatice de estrogen care apare după menopauză duce la AVV, caracterizată prin maturarea scăzută a celulelor epiteliale vaginale, scăderea progresivă a vascularizării țesutului vaginal și lubrifiere redusă. În plus, scade conținutul de glicogen al celulelor epiteliale vaginale, ceea ce duce la colonizarea scăzută de către lactobacili și pH vaginal crescut. Aceste modificări determină semne clinice care includ uscăciune vaginală, hiperemie, peteșii, paloare și friabilitate a mucoasei. În plus, aceste modificări pot duce la simptome cronice asociate cu AVV, cele mai frecvente fiind uscăciunea vaginală și dispareunia.

Acțiunile biologice ale ospemifenului sunt mediate prin legarea ospemifenului și a metabolitului principal al acestuia la receptorii estrogenici (RE). Contribuția relativă a metabolitului la efectul farmacologic este estimată a fi de aproximativ 40%. Această legare determină activarea unor căi estrogenice (agonism) și blocarea altor căi estrogenice (antagonism). Profilul activității biologice la om este determinat în principal de substanța activă nemetabolizată.

Aspectele non-clinice demonstrează faptul că ospemifen și metabolitul său principal au un efect de tip estrogenic la nivelul vaginului, crescând maturarea celulară și secreția de mucus la nivelul epiteliului vaginal. La nivelul glandei mamare, aceștia prezintă predominant efect antagonist estrogenic. La nivelul osului, ospemifenul are acțiune de tip agonist. La nivelul uterului, ospemifen și metabolitul principal al acestuia au efecte agoniste/antagoniste parțiale, slabe. Aceste aspecte non-clinice confirmă datele provenite din studiile clinice, în care ospemifenul a demonstrat beneficii asupra fiziologiei vaginale, fără efecte aparente de tip estrogenic asupra țesutului mamar (vezi subpunctul „Eficacitate și siguranță clinică”).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a ospemifenului au fost determinate în principal în cadrul a două studii clinice multicentrice, placebo-controlate, cu durată de 12 săptămâni (studiile 15-50310 și 15-50821) și în cadrul unui al treilea studiu cu privire la siguranța de lungă durată, cu durată de 52 săptămâni (studiul 15-50718) la paciente în postmenopauză, cu AVV. În aceste studii clinice, la un număr total de 1 102 subiecți s-a administrat ospemifen 60 mg și la 787 subiecți s-a administrat placebo.

În cadrul celor două studii cu durată de 12 săptămâni (studiile 15-50310 și 15-50821), la 739 paciente s-a administrat ospemifen și la 724 paciente s-a administrat placebo. Tuturor pacientelor li s-a administrat un lubrifiant vaginal ne hormonal pentru utilizare la nevoie; prin urmare, efectele asupra criteriilor finale de eficacitate în grupul de tratament cu ospemifen au fost suplimentare celor obținute în cazul în care s-a utilizat numai lubrifiantul. Populația studiului a cuprins femei în postmenopauză, cu o stare generală de sănătate bună, cu vârstă cuprinsă între 41 și 80 ani (vârsta medie = 59 ani), care aveau la momentul inițial $\leq 5,0\%$ celule superficiale pe frotiul cervico-vaginal, pH vaginal $>5,0$ și care trebuiau să prezinte cel puțin un simptom de AVV moderat sau sever, atunci când pacientelor li s-a cerut să selecteze simptomul cel mai neplăcut (SCMN). S-au utilizat patru criterii finale principale de evaluare concomitente, pentru care s-a evaluat modificarea față de momentul inițial: procentul celulelor parabazale și superficiale pe frotiul cervico-vaginal, pH-ul vaginal și SCMN de AVV (uscăciune sau dispareunie).

Studiul de lungă durată (studiul 15-50718) a fost un studiu cu durată de 52 săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, privind siguranța și eficacitatea la 426 femei cu uter intact, în postmenopauză. Dintre cei 426 subiecți înrolați în studiu, 363 (85,2%) au fost repartizați randomizat pentru a li se administra oral doza de ospemifen 60 mg și 63 (14,8%) subiecți au fost randomizați pentru a li se administra placebo. Vârsta medie a participanților la studiu a fost de 61,7 ani în grupul de tratament cu ospemifen 60 mg și de 62,9 ani în grupul cu administrare de placebo.

Eficacitate clinică

Răspuns fiziologic (determinări obiective)

Ospemifen (OSP) a îmbunătățit modificările fiziologice specifice post-menopauzei. În cadrul a două studii pivot separate, cu durată de 12 săptămâni (studiile 15-50310 și 15-50821), ospemifen a fost asociat cu o scădere medie, semnificativă din punct de vedere statistic, față de momentul inițial, a procentului de celule parabazale și a pH-ului vaginal și o creștere medie, semnificativă din punct de vedere statistic, față de momentul inițial, a procentului de celule superficiale, comparativ cu placebo ($P < 0,001$ pentru fiecare parametru) în săptămânile 4 și 12. Această îmbunătățire a parametrilor obiectivi (celule superficiale și parabazale și pH) s-a confirmat la femeile tratate cu ospemifen în cadrul unui studiu de lungă durată, cu durată de până la 52 săptămâni. Efectul a fost similar în toate cele trei studii (studiile 15-50310 și 15-50821 și 15-50718).

Simptome (determinări subiective)

Simptomul cel mai neplăcut (SCMN) a fost determinat la momentul inițial, la 4 și la 12 săptămâni, cu scoruri de severitate după cum urmează: Niciunul=0, Ușor=1, Moderat=2, Sever=3. Tabelul 2 prezintă modificarea medie a scorului de severitate al SCMN după 12 săptămâni, cu analiza statistică asociată în ceea ce privește diferența, comparativ cu placebo, pentru studiile 15-50310 și 15-50821.

Tabelul 2 Analiza privind eficacitatea primară - modificarea simptomului celui mai neplăcut (SCMN) de la momentul inițial până în săptămâna 12 (IdT, LOCF)

Studiu	Senzatie de uscăciune			Dispareunie		
	60 mg OSP	Placebo	valoare p (p)	60 mg OSP	Placebo	valoare p (p)
Studiul 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Studiul 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Tabelul 3 prezintă procentul subiecților care au raportat o modificare a SCMN în săptămâna 12. „Îmbunătățirea” a fost definită prin reducerea scorului de severitate cu 1 sau mai mult.

„Ameliorarea“ a fost definită prin absența de simptome sau prezența de simptome ușoare în săptămâna 12.

„Îmbunătățirea semnificativă“ a fost restrânsă la pacienții cu SCMN moderate sau severe la momentul inițial și care s-au modificat de la severe la ușoare sau de la severe sau moderate la absente.

Tabelul 3. Procentul pacientelor cu îmbunătățire, ameliorare sau îmbunătățire semnificativă a simptomelor celor mai neplăcute (SCMN) după 12 săptămâni de administrare a ospemifenului, comparativ cu placebo (IdT, LOCF)

	Îmbunătățire		Ameliorare		Îmbunătățire semnificativă	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studiul clinic 15-50310 Senzație de uscăciune	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Studiul clinic 15-50821 Senzație de uscăciune	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Studiul clinic 15-50310 Dispareunie	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Studiul clinic 15-50821 Dispareunie	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

În ambele studii a fost observată o tendință de îmbunătățire a CMNS din momentul inițial până în săptămâna 4 în cazul ospemifenului, comparativ cu placebo, cu toate că diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Siguranță clinică

În cadrul tuturor studiilor clinice controlate cu placebo, în care s-a administrat ospemifen, tromboza venoasă profundă a apărut cu o frecvență de aproximativ 3,65 cazuri la 1000 pacienți-ani, în cazul administrării dozei de ospemifen 60 mg (interval de încredere 95% de 0,44 – 13,19), comparativ cu 3,66 cazuri la 1000 pacienți-ani pentru administrarea de placebo (interval de încredere 95% de 0,09 - 20,41; riscul relativ este 1).

Siguranța endometrială a femeilor cu uter intact a fost evaluată la momentul inițial și la 12 săptămâni, în cadrul a două studii de fază 3, cu durată de 12 săptămâni (studiile 15-50310 și 15-50821: ospemifen, n=302; placebo, n=301). Pentru subiecții care au finalizat studiul de extensie din cadrul studiului 15-50310 (ospemifen, n=41; placebo, n=18) și pentru subiecții care au participat la studiul privind siguranța pe termen lung, cu durată de 52 săptămâni (studiul 15-50718: ospemifen, n=276; placebo, n=46), siguranța endometrială a fost evaluată prin biopsie endometrială la momentul inițial și la 12 luni. Biopsia la momentul inițial și în săptămâna 52 a fost efectuată la un număr total de 317 subiecți în grupul de tratament cu ospemifen și la 64 subiecți în grupul cu administrare de placebo. Niciun caz de hiperplazie endometrială nu a fost raportat la niciun moment.

A existat un singur subiect (0,3%) care a prezentat hiperplazie endometrială în grupul de tratament cu ospemifen (hiperplazie simplă fără atipie), la 88 de zile după ultima doză de medicament al studiului. În timpul studiilor clinice, niciun subiect din oricare dintre cele două grupuri nu a prezentat cancer endometrial sau cancer de sân. În cadrul tuturor studiilor clinice controlate cu placebo, nu a existat o diferență semnificativă între ospemifen și placebo, în ceea ce privește evenimentele adverse la nivelul sânilor. Incidența aspectelor anormale, dar nesemnificative clinic, în ceea ce privește palparea sânilor și mamografia a scăzut în grupul la care s-a administrat ospemifen 60 mg în cadrul studiului cu durată de 1 an (studiul 15-50718) de la 1,6% la 0,6% și, respectiv, de la 11,8 la 8,1%. În schimb, incidența

aspectelor anormale, nesemnificative clinic în ceea ce privește mamografia a crescut la populația la care s-a administrat placebo de la 6,5% la 8,3%. Nu au existat aspecte anormale în ceea ce privește palparea sânilor la grupul cu administrare d eplacebo la momentul inițial sau la terminarea studiului.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ospemifen la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul AVV (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ospemifen este absorbit rapid după administrare orală, cu un T_{max} de aproximativ 3 - 4 ore după administrarea dozei în condiții postprandiale. Biodisponibilitatea absolută a ospemifenului nu a fost stabilită. Valorile medii ale C_{max} și $ASC_{0-24ore}$ ale ospemifenului au fost de 785 ng/ml și, respectiv, de 5 448 ng•oră/ml, după administrarea de doze repetate de ospemifen 60 mg o dată pe zi, în condiții postprandiale.

Atunci când ospemifenul se administrează împreună cu alimente hiperlipidice, C_{max} și ASC sunt de 2,5 ori și, respectiv, de 1,9 ori mai mari, cu o variabilitate mai mică, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea alimentelor hipolipidice a determinat o creștere de aproximativ două ori a expunerii la ospemifen, iar administrarea alimentelor hiperlipidice a determinat o creștere de trei ori a expunerii la ospemifen în cadrul a două studii privind efectele alimentelor, în care s-au administrat formulări de comprimate diferite de formulările farmaceutice existente pe piață. Se recomandă administrarea ospemifenului împreună cu alimente.

Distribuție

Ospemifen și 4-hidroxiospemifen se leagă în proporție mare (ambele > 99%) de proteinele plasmatiche. Repartizarea la nivel plasmatic/celulele sangiine a [^{14}C]-Ospemifen (< 3%) și [^{14}C]-4-hidroxiospemifen (< 2%) este scăzută. Volumul aparent de distribuție este de 448 l.

Metabolizare

Ospemifen și metabolitul principal al acestuia, 4-hidroxiospemifen, sunt metabolizați prin multiple căi metabolice, principalele enzime implicate fiind UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, UGT1A8, CYP2C9, CYP3A4 și CYP2C19. În cadrul unui studiu privind echilibrul de masă la om, s-a observat că metabolitul principal, 4-hidroxiospemifen, este supus unei eliminări limitate de rata formării acestuia (cu un $t_{1/2}$ similar substanței nemetabolizate). Atât în plasmă cât și în materii fecale, componenta radioactivă principală a fost ospemifen, iar metabolitul principal a fost 4-hidroxiospemifen. Ospemifenul și 4 hidroxiospemifenul au reprezentat aproximativ 20% și, respectiv, 14% din radioactivitatea totală în ser. Clearance-ul aparent total în organism este de 9,16 l/oră, utilizând o metodă populațională.

In vitro, ospemifenul și 4-hidroxiospemifenul nu au inhibat sau nu au indus activitatea enzimelor CYP450, la concentrații clinice relevante din punct de vedere clinic. *In vitro*, ospemifenul și 4-hidroxiospemifenul au inhibat glucoronoconjugarea prin intermediul UGT1A3 și UGT1A9, la concentrații relevante din punct de vedere clinic. În cadrul studiilor clinice *in vitro*, ospemifenul este un inductor slab al CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 și CYP2D6. În plus, studiile *in vitro* au arătat că ospemifenul este un inductor slab al CYP2B6 și CYP3A4. În cadrul studiilor *in vitro*, ospemifenul și 4 hidroxiospemifenul nu au inhibat glicoproteina P (gp P), proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP), polipeptida transportorului de anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, transportorul de anioni organici (OAT)1, OAT3 sau transportorii pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Nu se cunoaște dacă ospemifenul

este un substrat pentru BCRP la nivelul intestinului. Prin urmare, se impune prudență dacă se administrează ospemifen concomitent cu un inhibitor al BCRP.

Eliminare

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare la femeile în postmenopauză a fost de 25 ore. În urma administrării orale de [³-H]-ospemifen în condiții de repaus alimentar, aproximativ 75% și, respectiv, 7% din doză a fost excretată prin materii fecale și, respectiv, prin urină. Mai puțin de 0,2% din doza de ospemifen a fost excretată nemodificată în urină. După o singură administrare orală a unei doze de 60 mg de ospemifen în condiții postprandiale, 17,9%, 10,0% și 1,4% din doza administrată a fost excretată prin materii fecale sub formă de ospemifen, 4-hidroxiospemifen și, respectiv, 4'-hidroxiospemifen. Nu se cunoaște ce se întâmplă cu fracțiunea rămasă, însă poate fi explicată prin formarea de metaboliți glucuronoconjugați.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ospemifen prezintă farmacocinetică liniară în condiții postprandiale, în intervalul de doze cuprins între 60 mg și 240 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă

Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica ospemifenului în intervalul de vârstă studiat (40-80 de ani). Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele vârstnice.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ospemifen la copii și adolescenți.

Insuficiență renală

Eliminarea renală a substanței active reprezintă o cale de eliminare minoră, mai puțin de 0,2% din doza de ospemifen fiind excretată sub formă nemodificată prin urină. La paciențele cu insuficiență renală severă, expunerea la ospemifen a fost crescută cu aproximativ 20%, comparativ cu subiecții sănătoși respectiv. Nu s-au observat diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși. Această diferență nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ospemifen este metabolizat în principal de către ficat. Farmacocinetica ospemifenului este doar ușor afectată în prezența insuficienței hepatice ușoare și moderate (5-9 puncte în clasificarea Child Pugh) comparativ cu subiecții corespunzători din grupele de control. La paciențele cu insuficiență hepatică moderată, expunerea la ospemifen și 4-hidroxiospemifen a fost cu aproximativ 30% și 70% mai mare. Aceste modificări ale farmacocineticii ospemifenului în prezența insuficienței hepatice moderate nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic, având în vedere variabilitatea farmacocinetică intrinsecă a ospemifenului. Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Farmacocinetica ospemifenului nu a fost evaluată la paciențele cu insuficiență hepatică severă (> 9 puncte în clasificarea Child-Pugh).

Sex

Sensitivitatea este indicat pentru utilizare numai la femeile în postmenopauză.

Rasă

În cadrul studiilor clinice privind AVV, diferențele farmacocinetice legate de rasă au fost studiate la 1.091 femei în postmenopauză, dintre care 93,1% erau de rasă albă, 3,9% de rasă neagră, 1,8% de rasă asiatică și 1,1% de alte rase. Nu au existat diferențe distinctive în ceea ce privește concentrațiile plasmatice ale ospemifenului între aceste grupe; cu toate acestea, influența rasei nu poate fi stabilită în mod concludent.

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9

Atât CYP2C9, cât și CYP3A4 sunt implicate în metabolizarea ospemifenului. Administrarea concomitentă a ketoconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A4, a crescut ASC a ospemifenului de 1,4 ori. În cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2C9, administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 poate crește în mare măsură concentrația sistemică a ospemifenului. Prin urmare, administrarea concomitentă a ospemifenului împreună cu inhibitori puternici/moderați ai CYP3A4 trebuie evitată la paciențele care sunt cunoscute sau suspectate a fi metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C9, pe baza genotipării sau antecedentelor/experienței anterioare cu alte substraturi ale CYP2C9.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe cynomolgus, principalele organe țintă în ceea ce privește toxicitatea au fost ovarul, uterul și ficatul. Modificările legate de ospemifen au inclus chisturi foliculare ovariene, atrofie stromală endometrială și hipertrofie/hiperplazie endometrială, care corespund activității farmacologice a ospemifenului la animale cu organe intacte și cicluri normale. La nivelul ficatului s-au observat hipertrofie hepatocitară sau depozite de glicogen crescute, creșteri ale valorilor alanin aminotransferazei (ALAT) și fosfatazei alcaline (FAL). În general, aceste aspecte sunt caracteristice pentru inducerea izoenzimelor CYP și sunt considerate a fi răspunsuri adaptative, fără semne histopatologice de afectare hepatică. Nu s-au determinat modificări ale parametrilor biochimici sanguini, cum sunt ALAT sau FAL, la femeile în postmenopauză cărora li s-a administrat ospemifen în cadrul studiilor clinice. Luate împreună, modificările hepatice observate la animale în cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate sunt considerate a fi modificări adaptative din cauza inducerii enzimatică și, având în vedere absența oricăror semne clinice, este puțin probabil să constituie o preocupare privind siguranța la om.

Ospemifen nu a fost mutagen sau clastogen atunci când a fost evaluat în cadrul unei serii standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la femelele de șoarece, ospemifen a provocat o creștere a numărului de neoplasme la nivelul glandei suprarenale și ovarului, legată de tratament. Expunerea sistemică (ASC) la aceste doze a fost de 2,1, 4,0 și 4,7 ori mai mare decât ASC la femeile în postmenopauză cărora li s-au administrat doze de 60 mg/zi. La nivelul glandei suprarenale s-a observat o frecvență crescută a celulelor subcapsulare suprarenale și a tumorilor corticale suprarenale la animalele cărora li s-au administrat doze crescute. La nivelul ovarului s-a observat o creștere a numărului de tumori ale cordoanelor sexuale stromale, tumori tubulo-stromale, tumori ale celulelor granuloase și luteoame, la toate grupurile de tratament.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea efectuat la șobolani s-a înregistrat o creștere netă a numărului de tumori timice, majoritatea benigne, pentru toate dozele de ospemifen. Acest efect a fost probabil din cauza efectului anti-estrogenic al ospemifenului la nivelul țesutului țintă, care a atenuat procesul de involuție fiziologică a timusului (atrofie) indus de începerea secreției de estrogeni la pubertate. La nivel hepatic s-a înregistrat o creștere a tumorilor hepatocelulare maligne, pentru toate dozele de ospemifen. Expunerea sistemică (ASC) la dozele administrate a fost de 0,3, 1,0 și 1,2 ori mai mare decât ASC la femeile în postmenopauză cărora li s-au administrat doze de 60 mg/zi.

În general, se consideră că dezvoltarea tumorilor în cadrul acestor studii este rezultatul mecanismelor hormonale specifice rozătoarelor, atunci când tratamentul li se administrează în timpul perioadei de reproducere; aceste constatări nu par să aibă relevanță clinică în cazul femeilor în postmenopauză.

Ospemifen nu a fost teratogen la șobolan sau iepure. În cadrul unui studiu asupra funcției de reproducere pe durata a două generații, cu privire la dezvoltarea pre-și postnatală, ospemifenul a indus o creștere a incidenței avorturilor post-implant, un număr crescut de feți morți la naștere și o incidență crescută a deceselor postnatale la puii din prima generație F1. În cazul generației materne F0 s-a observat o gestație prelungită în mod semnificativ. Cu toate acestea, toate expunerile au fost mult inferioare expunerii care se intenționează la om. Efectele observate asupra funcției de reproducere sunt considerate a fi legate de activitatea ospemifenului asupra receptorilor estrogenici. Nu s-au efectuat studii cu privire la fertilitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal (E 551)
Stearat de magneziu (E 578)
Manitol (E 421)
Celuloză microcristalină (E 460)
Povidonă (E 1201)
Amidon (de porumb) pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film de acoperire

Hipromeloză (E 464)
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E 171)
Triacetin (E 1518)
Macrogoli (E 1521)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PVdC-Aluminiu.

Mărimi de ambalaj cu 7, 28 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 ianuarie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Senshio 60 mg comprimate filmate
ospemifen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ospemifen 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
primat filmat

7 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/978/001 7 comprimate filmate
EU/1/14/978/002 28 comprimate filmate
EU/1/14/978/003 84 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Senshio

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Senshio 60 mg comprimate
ospemifen

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shionogi

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Senshio 60 mg comprimate filmate ospemifen

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Senshio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Senshio
3. Cum să luați Senshio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Senshio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Senshio și pentru ce se utilizează

Senshio conține substanța activă ospemifen. Ospemifen aparține unei clase de medicamente care nu conțin hormoni, numite modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (MSRE).

Senshio este utilizat pentru tratamentul femeilor după menopauză, care prezintă simptome moderate până la severe în interiorul și în afara vaginului, cum sunt mâncărime, uscăciune, senzație de arsură și durere în timpul actului sexual (dispareunie). Aceste tulburări sunt cunoscute sub numele de atrofie vulvară și vaginală. Aceasta este provocată prin scăderea concentrațiilor de hormoni feminini estrogenici în organism. Atunci când se întâmplă acest lucru, pereții vaginali devin mai subțiri. Acest lucru se întâmplă în mod natural după menopauză (post-menopauzal).

Senshio acționează asemănător efectelor benefice ale estrogenilor, ajutând la ameliorarea acestor simptome și a cauzelor care stau la baza atrofiei vulvare și vaginale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Senshio

Nu luați Senshio

- dacă sunteți alergică la ospemifen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut vreodată un cheag de sânge într-o venă (tromboză), de exemplu, la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă), plămânilor (embolie pulmonară) sau ochilor (tromboză retiniană).
- dacă aveți orice sângerare vaginală inexplicabilă.
- dacă medicul dumneavoastră crede că ați putea avea cancer de sân sau dacă luați tratament pentru cancerul de sân.
- dacă medicul dumneavoastră crede că ați putea avea sau dacă luați tratament pentru un cancer sensibil la estrogeni, cum este cancerul uterin.
- dacă prezentați o îngroșare pronunțată a mucoasei care căptușește uterul, cum este hiperplazia endometrială.

Atenționări și precauții

După ce ați început tratamentul cu Senshio, trebuie să vă prezentați la medic pentru controale periodice (cel puțin o dată pe an). La aceste controale discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu Senshio.

Înainte să luați Senshio, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

- O rudă apropiată a avut vreodată un cheag de sânge la nivelul piciorului, plămânului sau altui organ.
- Sunteți obeză ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$).
- Aveți o boală autoimună numită lupus eritematos sistemic (LES).
- Dacă ați avut un accident vascular cerebral, sau dacă medicul dumneavoastră v-a spus că prezentați un asemenea risc crescut.
- Dacă aveți orice boli ginecologice, în afară de atrofie vulvară și vaginală.
- Dacă ați avut cancer de sân.

În timp ce luați Senshio:

- Dacă nu puteți merge de mult timp sau rămâneți în aceeași poziție pentru mult timp din cauza unei intervenții chirurgicale majore, vătămări sau boli, acest lucru poate împiedica o bună circulație a sângelui și poate crește temporar riscul de apariție a cheagurilor de sânge. În acest caz trebuie să discutați imediat cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să opriți tratamentul timp de cel puțin 4 până la 6 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale majore, sau pe o perioadă prelungită de imobilizare la pat, de exemplu în caz de vătămare sau boală. Tratamentul cu Senshio poate fi reluat imediat ce începeți să vă mobilizați din nou și cu acordul medicului dumneavoastră.
- Dacă apare sângerare vaginală în timp ce luați Senshio sau la scurt timp după ce ați încetat tratamentul cu acest medicament, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.**
- Dacă prezentați semne de cheaguri de sânge, cum sunt umflare dureroasă și înroșire la nivelul picioarelor, durere bruscă la nivelul pieptului, respirație dificilă sau accident vascular cerebral în timp ce luați Senshio, **opriți tratamentul cu acest medicament și adresați-vă imediat unui medic.**

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament la copii și adolescenți. Acest medicament este destinat numai pentru utilizare la femeile în postmenopauză.

Senshio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **Nu luați Senshio împreună cu oricare dintre următoarele medicamente:**

- Estrogeni.
- Orice alt medicament care aparține grupului numit MSRE, cum sunt tamoxifen, toremifen, bazedoxifen și raloxifen.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Senshio împreună cu:

- Fluconazol (un medicament cu administrare orală utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice) deoarece acesta poate să crească cantitatea de ospemifen în sânge. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere oprirea tratamentului cu Senshio în timp ce luați fluconazol.
- Oricare dintre medicamentele următoare, care pot duce la scăderea efectului Senshio:
 - Rifampicină și rifabutină, utilizate în mod frecvent pentru tratamentul tuberculozei.
 - Carbamazepină și fenitoină, utilizate pentru tratamentul convulsiilor/crizelor convulsive (anticonvulsivante).
 - Sunătoare, un produs pe bază de plante, uneori utilizat pentru tratamentul depresiei.
 - Orlistat, uneori utilizat pentru tratamentul obezității.
- Oricare dintre următoarele medicamente, deoarece concentrațiile acestora pot fi crescute în timp ce luați Senshio:
 - Metformin, utilizat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip II.
 - Aciclovir, utilizat pentru tratamentul infecțiilor cu herpes simplex și herpes genital.
 - Ganciclovir, utilizat pentru tratamentul infecțiilor provocate de un virus numit citomegalvirus.
 - Oxaliplatină, un medicament împotriva cancerului în stadiu avansat (metastazat) al intestinului gros (colonului) sau rectului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Senshio este indicat pentru utilizare numai la femeile în postmenopauză. Nu trebuie administrat la femeile gravide sau care pot rămâne încă gravide sau care alăptează. Acest lucru este determinat de faptul că nu există date privind utilizarea Senshio la femeile gravide sau care se află în premenopauză sau care alăptează.

Spuneți imediat medicului dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Senshio; tratamentul trebuie oprit imediat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Senshio nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Senshio conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Senshio conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Senshio

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigură.

Doza recomandată este de un comprimat, pe cale orală, la aceeași oră, în fiecare zi. Senshio trebuie administrat împreună cu alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu alimente.

Senshio trebuie luat în fiecare zi, atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Paciente cu afecțiune a ficatului

Acest medicament nu este recomandat dacă aveți funcție a ficatului redusă sever.

Dacă luați mai mult Senshio decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Senshio

Dacă uitați să luați un comprimat, trebuie să luați comprimatul omis (împreună cu alimente) imediat ce vă aduceți aminte, în cursul aceleiași zi. Nu luați două comprimate în aceeași zi pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Senshio

Nu veți beneficia de efectele Senshio dacă încetați să îl luați fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul vă va explica efectele opririi tratamentului și, de asemenea, va discuta cu dumneavoastră despre alte posibilități de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Infecție a organelor genitale provocată de o ciupercă (candidoză)
- Bufeuri (însoțite de transpirație excesivă)
- Crampe musculare
- Secreții vaginale sau genitale
- Eruptie trecătoare pe piele
- Durere de cap
- Sângerare vaginală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Îngroșare a mucoasei care căptușește uterul (endometru) observată la ecografie (hipertrofie endometrială)
- O reacție alergică. Simptomele unei reacții alergice pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărime a pielii, umflături la nivelul pielii (urticarie), umflare a limbii și gâtului care poate provoca dificultate la respirație sau înghițire.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Senshio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Senshio

- Substanța activă este ospemifen. Fiecare comprimat filmat conține ospemifen 60 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: dioxid de siliciu coloidal (E 551), stearat de magneziu (E 578), manitol (E 421), celuloză microcristalină (E 460), povidonă (E 1201), amidon (de porumb) pregelatinizat, amidonglicolat de sodiu (tip A) (vezi pct. 2 „Senshio conține sodiu”).
 - Film de acoperire: hipromeloză (E 464), lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Senshio conține lactoză”), dioxid de titan (E 171), triacetin (E 1518), polietilen glicol (E 1521).

Cum arată Senshio și conținutul ambalajului

Senshio 60 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, (cu lungime de aproximativ 12 mm și lățime de 6,45 mm), imprimate cu „60” pe una din părți.

Acestea sunt ambalate în blistere din PVC/PVdC-Al și sunt disponibile în ambalaje de 7, 28 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Olanda

Fabricantul

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

ES

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

PT

DE

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

IT

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

FR

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.