

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Senshio 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di ospemifene.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 1,82 mg di lattosio come monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film ovali, biconvesse, di colore da bianco a biancastro, di dimensioni 12 mm x 6,45 mm, con "60" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Senshio è indicato per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica (AVV) da moderata a severa nelle donne in post-menopausa che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale locale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una compressa da 60 mg una volta al giorno da assumere con del cibo ogni giorno alla stessa ora.

Se dimentica una dose, la paziente deve assumerla con del cibo non appena se ne ricorda. In uno stesso giorno non deve essere assunta una dose doppia.

Popolazioni speciali

Anziani (>65 anni)

Non è necessario alcun adattamento della dose nelle pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun adattamento della dose nelle pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose nelle pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Ospemifene non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave; pertanto, l'uso di Senshio non è raccomandato in queste pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso pertinente di ospemifene nella popolazione pediatrica nell'indicazione trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale (AVV) sintomatica da moderata a severa nelle donne in post-menopausa.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Deve essere assunta una compressa intera una volta al giorno con del cibo, ogni giorno alla stessa ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Eventi di tromboembolismo venoso (TEV) in atto o pregressi, che includono trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi della vena retinica.

Emorragia vaginale di origine sconosciuta.

Pazienti con sospetto carcinoma mammario o pazienti sottoposte a trattamento attivo (inclusa terapia adiuvante) per carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.4).

Tumore maligno dipendente dagli ormoni sessuali sospetto o attivo (ad es. carcinoma endometriale).

Pazienti con segni o sintomi di iperplasia endometriale; in questo gruppo di pazienti, la sicurezza non è stata studiata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale, l'uso di Senshio deve essere iniziato solo per sintomi che compromettono la qualità di vita, come dispareunia e secchezza vaginale. In tutti i casi, almeno una volta all'anno devono essere valutati con attenzione i rischi e i benefici, tenendo in considerazione gli altri sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterini e mammari, il rischio tromboembolico e cerebrovascolare. Il trattamento con Senshio deve proseguire solo fintanto che il beneficio superi il rischio.

Referti endometriali

Negli studi clinici è stato osservato un aumento medio dello spessore endometriale pari a 0,8 mm dopo 12 mesi (determinato tramite ecografia, come specificato dal protocollo) e non si è verificato alcun aumento delle emorragie vaginali o dello spotting nel gruppo trattato con ospemifene in confronto al gruppo trattato con placebo. In caso di emorragia o spotting che si presentano durante la terapia o che persistono dopo l'interruzione del trattamento, devono sempre essere effettuate analisi, che possono includere una biopsia endometriale, per escludere una patologia maligna dell'endometrio. L'incidenza di iperplasia endometriale è risultata essere dello 0,3% (1 caso su 317 biopsie) dopo 1 anno di trattamento, con un limite superiore di confidenza al 95% pari a 1,74% (vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in post-menopausa trattate con ospemifene per un massimo di 1 anno sono stati segnalati polipi endometriali benigni nello 0,4% dei casi, in confronto allo 0,2% dei casi nelle donne che hanno ricevuto placebo.

Eventi tromboembolici venosi (TEV)

Il rischio di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) aumenta con altri modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (*selective estrogen receptor modulators*, SERM). Il rischio di TEV associato a ospemifene non può essere escluso. I fattori di rischio generalmente riconosciuti di TEV comprendono l'età avanzata, un'anamnesi familiare positiva, l'obesità grave (BMI >30 kg/m²) e il lupus eritematoso sistemico (LES). Il rischio di TEV è temporaneamente aumentato in caso di immobilizzazione prolungata, trauma importante o intervento chirurgico importante. L'uso di Senshio deve essere interrotto almeno 4-6 settimane prima e durante un'immobilizzazione prolungata (ad es. recupero post-operatorio, prolungata permanenza a letto). Il trattamento deve essere ripreso solo dopo che la paziente ha recuperato la capacità motoria.

Qualora si sviluppi un evento di TEV dopo l'inizio della terapia, l'uso del farmaco deve essere interrotto. Le pazienti devono essere avvertite della necessità di contattare immediatamente il medico qualora si manifesti un possibile sintomo di tromboembolia (ad es. gonfiore e dolore a una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Eventi cerebrovascolari

Il rischio di eventi cerebrovascolari può aumentare con altri SERM. Il rischio di eventi cerebrovascolari associati a ospemifene non può essere escluso. Questo aspetto deve essere considerato quando si prescrive Senshio a donne in post-menopausa con anamnesi di ictus o altri significativi fattori di rischio per l'ictus.

Patologie ginecologiche preesistenti diverse dall'atrofia vaginale

I dati di studi clinici relativi all'uso di Senshio in pazienti con altre patologie ginecologiche sono limitati. Si raccomandano una valutazione e un trattamento appropriati di qualsiasi ulteriore patologia.

Carcinoma mammario

Senshio non è stato valutato con studi specifici in donne con anamnesi di carcinoma mammario. Non sono disponibili dati sull'uso concomitante con medicinali utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario in stadio precoce o avanzato. Pertanto, Senshio deve essere usato per il trattamento della AVV solo dopo che sia stato completato il trattamento del carcinoma mammario, inclusa la terapia adiuvante.

Vampate di calore

Senshio può aumentare l'incidenza di vampate di calore e non è in grado di ridurre le vampate associate al deficit di estrogeni. In alcune pazienti asintomatiche possono verificarsi vampate all'inizio della terapia. Circa l'1% dei soggetti ha interrotto il programma clinico di fase II/III a causa delle vampate di calore.

Co-somministrazione di Senshio e fluconazolo

Si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione di Senshio e fluconazolo (vedere paragrafo 4.5). Se necessario per motivi di tollerabilità, l'uso di ospemifene deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con fluconazolo.

Eccipienti

Senshio contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su ospemifene

Fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A / moderato inibitore del CYP2C9 / potente inibitore del CYP2C19, ha aumentato l'AUC di ospemifene di 2,7 volte. Questi risultati suggeriscono che la co-somministrazione di ospemifene con qualsiasi medicinale che inibisce l'attività del CYP3A4 e del CYP2C9 (ad es. fluconazolo) può aumentare in modo analogo l'esposizione di ospemifene. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione di Senshio e fluconazolo. In caso di problemi di tollerabilità a ospemifene, questo deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con fluconazolo.

Ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 e un inibitore moderato della glicoproteina P, ha aumentato l'AUC di ospemifene di 1,4 volte. Tale aumento non è considerato clinicamente significativo a causa della variabilità farmacocinetica caratteristica di ospemifene. Non vi è quindi motivo per ritenere che i potenti inibitori del CYP3A4 alterino l'esposizione di ospemifene in misura clinicamente rilevante.

Rifampicina, un potente induttore enzimatico del CYP3A/CYP2C9, ha ridotto l'AUC di ospemifene del 58%. Pertanto, si ritiene che la co-somministrazione di Senshio con potenti induttori enzimatici

come carbamazepina, fenitoina, Erba di S. Giovanni e rifabutina riduca l'esposizione di ospemifene, con possibile riduzione dell'effetto clinico.

La co-somministrazione di Senshio con inibitori potenti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata in pazienti nelle quali sia noto o si sospetti che siano metabolizzatori lenti per il CYP2C9 sulla base del genotipo o dell'anamnesi/esperienza con altri substrati del CYP2C9.

L'inibizione di UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, o UGT1A8 può potenzialmente interessare la glucuronazione di ospemifene e/o 4-idrossiospemifene.

Effetti di ospemifene su altri medicinali

Studi di interazione farmacologica sono stati condotti con substrati del CYP2C9 (warfarin), del CYP3A4 (midazolam), del CYP2C19, del CYP3A4 (omeprazolo) e del CYP2B6 (bupropione). Ospemifene non ha modificato in misura clinicamente rilevante l'esposizione ai substrati, il che indica che ospemifene non altera tali attività enzimatiche *in vivo* in misura clinicamente significativa.

Ospemifene e il suo metabolita principale, 4-idrossiospemifene, hanno inibito il trasportatore dei cationi organici (*organic cation transporter*, OCT)1 *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. Pertanto, ospemifene può aumentare le concentrazioni dei medicinali che sono substrati di OCT1 (ad es. metformina, aciclovir, ganciclovir e oxaliplatino).

In vitro, ospemifene e 4-idrossiospemifene hanno inibito la glucuronazione principalmente tramite UGT1A3 e UGT1A9 a concentrazioni clinicamente rilevanti. La farmacocinetica di farmaci metabolizzati principalmente da UGT1A3 e UGT1A9 può risultare compromessa se somministrati in concomitanza con ospemifene, pertanto la co-somministrazione deve essere svolta con cautela.

La sicurezza dell'uso concomitante di Senshio con estrogeni o altri SERM come tamoxifene, toremifene, bazedoxifene e raloxifene non è stata studiata e l'uso concomitante non è raccomandato.

A causa della sua natura lipofila e delle sue caratteristiche di assorbimento, un'interazione tra ospemifene e medicinali come orlistat non può essere esclusa. Pertanto, si raccomanda cautela quando ospemifene viene associato a orlistat. È opportuno il monitoraggio clinico in merito a una riduzione dell'efficacia di ospemifene.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Senshio deve essere utilizzato esclusivamente in donne in post-menopausa e non deve essere usato in donne in età fertile. In caso di gravidanza durante il trattamento con ospemifene, l'uso di ospemifene deve essere interrotto immediatamente. Non esistono dati relativi all'uso di ospemifene in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli essere umani non è noto.

Allattamento

Senshio non è indicato durante l'allattamento.

Fertilità

Ospemifene non è indicato per le donne fertili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Senshio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ospemifene è stata valutata su 1.892 pazienti con AVV trattate con dosi comprese tra 5 e 90 mg al giorno. La durata del trattamento negli studi di fase II e III è stata compresa tra 6 settimane e 64 settimane. La maggior parte dei soggetti (N=1.370) è stata trattata per almeno 12 settimane e 409 hanno avuto almeno 52 settimane (1 anno) di esposizione. La terapia è stata interrotta a causa di eventi avversi correlati al trattamento nel 5,7% delle donne trattate con ospemifene e nell'1,8% delle donne trattate con placebo. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel gruppo trattato con ospemifene 60 mg sono state le vampate di calore (7,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito classificate per sistemi e organi secondo i termini preferiti MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse osservate negli studi raggruppati di fase II e III		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Candidosi /infezioni micotiche vulvovaginali	-
Patologie vascolari	Vampate di calore	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Secrezione vaginale, secrezione genitale	Ipertrofia endometriale ^a (spessore endometriale all'ecografia)
Esperienza <i>post-marketing</i> con ospemifene		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ^b a farmaci Ipersensibilità ^b , gonfiore della lingua
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^c	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash (comprende rash eritematoso, rash generalizzato)	Prurito Orticaria

^a L'iperatrofia endometriale è un termine del dizionario MedDRA riferito ai referti ecografici sullo spessore endometriale.

^b Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità comprendenti reazioni avverse elencate alla voce patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, gonfiore della lingua, edema faringeo e costrizione alla gola.

^c La frequenza della cefalea riportata nella tabella è quella calcolata dagli studi clinici di fase II/III ed è risultata paragonabile nei due gruppi, quello trattato con ospemifene 60 mg (5,4%) e quello con placebo (5,9%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Ospemifene è stato somministrato in dosi singole fino a 800 mg al giorno e in dosi ripetute fino a 240 mg/die per 7 giorni e fino a 200 mg/die per 12 settimane. Non esiste un antidoto specifico per

ospemifene. In caso di sovradosaggio devono essere avviate misure generali di supporto in base ai segni e sintomi della paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: modulatore selettivo del recettore degli estrogeni; codice ATC: G03XC05.

Effetti farmacodinamici

La riduzione dei livelli di estrogeni dopo la menopausa determina atrofia vulvare e vaginale (AVV), caratterizzata da ridotta maturazione delle cellule epiteliali vaginali, riduzione progressiva della vascolarizzazione dei tessuti vaginali e ridotta lubrificazione. Anche il contenuto di glicogeno delle cellule epiteliali vaginali si riduce, con conseguente riduzione della colonizzazione da parte dei lattobacilli e aumento del pH vaginale. Queste modifiche determinano segni clinici comprendenti secchezza vaginale, arrossamento, petecchie, pallore e fragilità della mucosa. Inoltre, queste modifiche possono essere responsabili di sintomi cronici associati alla AVV, i più comuni dei quali sono secchezza vaginale e dispareunia.

Gli effetti biologici di ospemifene sono mediati dal legame di ospemifene e del suo metabolita principale ai recettori degli estrogeni. Si ritiene che il contributo relativo del metabolita all'effetto farmacologico sia pari al 40% circa. Tale legame determina l'attivazione di alcune vie degli estrogeni (agonismo) e il blocco di altre vie degli estrogeni (antagonismo). Il profilo di attività biologica nella specie umana è dovuto prevalentemente al precursore.

I dati non clinici evidenziano che ospemifene e il suo metabolita principale hanno un effetto di tipo estrogenico a livello vaginale, dove aumentano la maturazione cellulare e la mucificazione dell'epitelio vaginale. Nella ghiandola mammaria agiscono prevalentemente da antagonisti degli estrogeni. Nell'osso, ospemifene agisce da agonista. Nell'utero, ospemifene e il suo metabolita principale hanno deboli effetti parzialmente agonisti/antagonisti. Questi referti non clinici sono coerenti con i risultati degli studi clinici, nei quali ospemifene ha mostrato benefici sulla fisiologia vaginale in assenza di effetti apparenti simil-estrogenici sul tessuto mammario (vedere 5.1 Sicurezza clinica).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica di ospemifene sono state determinate principalmente in due studi multicentrici, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane (studi 1 e 2) e in un terzo studio di sicurezza a lungo termine della durata di 52 settimane (studio 3) in pazienti in post-menopausa con atrofia vulvare e vaginale (AVV). In questi studi, un totale di 1.102 soggetti ha ricevuto 60 mg di ospemifene e 787 soggetti hanno ricevuto placebo.

Nei due studi di 12 settimane (studi 1 e 2), 739 pazienti hanno ricevuto ospemifene e 724 pazienti hanno ricevuto placebo. Tutte le pazienti hanno ricevuto un lubrificante vaginale non ormonale da usare al bisogno; pertanto, gli effetti sugli endpoint di efficacia nel gruppo di trattamento con ospemifene si sono aggiunti a quelli ottenuti con il solo uso di lubrificante. La popolazione in studio consisteva di donne in post-menopausa complessivamente sane, di età compresa tra 41 e 80 anni (età media = 59 anni), che al basale presentavano una percentuale di cellule superficiali $\leq 5,0$ nello striscio vaginale e un pH vaginale $>5,0$ e che dovevano presentare almeno un sintomo moderato o severo di AVV, tra i quali le pazienti dovevano indicare il sintomo più fastidioso (*most bothersome*, MBS). Per quattro endpoint co-primari sono state determinate le variazioni dal basale: percentuale di cellule parabasali e cellule superficiali nello striscio vaginale, pH vaginale e MBS dell'AVV (secchezza o dispareunia).

Lo studio a lungo termine (studio 3) è stato uno studio di sicurezza ed efficacia di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 426 donne in post-menopausa con utero intatto. Dei 426 soggetti arruolati nello studio, 363 (85,2%) sono stati randomizzati a

ricevere una singola dose orale giornaliera di ospemifene 60 mg e 63 soggetti (14,8%) sono stati randomizzati a ricevere placebo. L'età media delle partecipanti era di 61,7 anni nel gruppo di ospemifene 60 mg e di 62,9 anni nel gruppo del placebo.

Efficacia clinica

Risposte fisiologiche (misurazioni obiettive)

Ospemifene ha migliorato le variazioni fisiologiche della post-menopausa. In due distinti studi pivotal di 12 settimane (studi 1 e 2), ospemifene è stato associato a una riduzione media statisticamente significativa rispetto al basale della percentuale di cellule parabasali e del pH vaginale e ad un aumento medio statisticamente significativo rispetto al basale della percentuale di cellule superficiali rispetto al placebo ($P < 0,001$ per ciascun parametro) alle settimane 4 e 12. Questo miglioramento delle misurazioni obiettive (cellule superficiali e parabasali e pH) è stato confermato nelle donne trattate con ospemifene in uno studio a lungo termine della durata massima di 52 settimane. La rilevanza dell'effetto è stata simile in tutti e tre gli studi.

Sintomi (misurazioni soggettive)

Il sintomo più fastidioso (MBS) è stato determinato al basale, a 4 e a 12 settimane tramite il seguente punteggio di severità: assente=0, lieve=1, moderato=2, severo=3. La Tabella 1 riporta la variazione media del punteggio di gravità dell'MBS dopo 12 settimane con l'analisi statistica associata per la differenza vs. placebo negli studi 1 e 2.

Tabella 1: Analisi primaria di efficacia – variazione dal basale alla settimana 12 del sintomo più fastidioso (ITT, LOCF)

Studio	Secchezza			Dispareunia		
	60 mg OSP	Placebo	Valore p	60 mg OSP	Placebo	Valore p
Studio 1	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Studio 2	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

La Tabella 2 riporta la percentuale di soggetti che ha riferito una variazione dell'MBS alla settimana 12. È stata definita "miglioramento" una riduzione del punteggio di severità di 1 punto o più. È stata definita "sollievo" l'assenza di sintomi o la sola presenza di sintomi lievi alla settimana 12. Un "miglioramento sostanziale" è stato limitato alle pazienti con MBS moderato o severo al basale nelle quali l'entità è passata da severa a lieve o da severa o moderata all'assenza del sintomo.

Tabella 2. Percentuale di pazienti con miglioramento, sollievo o miglioramento sostanziale dell'MBS dopo 12 settimane di ospemifene vs. placebo (ITT, LOCF)

	Miglioramento		Sollievo		Miglioramento sostanziale	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studio 1 Secchezza	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Studio 2 Secchezza	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Studio 1 Dispareunia	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Studio 2 Dispareunia	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

In entrambi gli studi è stata osservata una tendenza al miglioramento dell'MBS dal basale alla settimana 4 a favore di ospemifene in confronto al placebo, benché la differenza non fosse statisticamente significativa.

Sicurezza clinica

In tutti gli studi clinici controllati verso placebo condotti con ospemifene, la trombosi venosa profonda si è verificata con una frequenza di circa 3,65 casi per 1.000 anni paziente con 60 mg di ospemifene (intervallo di confidenza al 95% di 0,44-13,19) contro 3,66 casi per 1.000 anni paziente con placebo (intervallo di confidenza al 95% di 0,09-20,41; il rischio relativo è 1,0).

La sicurezza endometriale nelle donne è stata determinata al basale e a 12 settimane nei due studi di fase III di 12 settimane (studi 1 e 2: ospemifene, n=302; placebo, n= 301). Per i soggetti che hanno completato l'estensione dello studio 1 (ospemifene, n=41; placebo, n= 18) e per i soggetti inclusi nello studio di sicurezza a lungo termine di 52 settimane (studio 3: ospemifene, n=276; placebo, n=46), la sicurezza endometriale è stata determinata tramite biopsia endometriale al basale e a 12 mesi. In totale, 317 soggetti del gruppo ospemifene e 64 soggetti del gruppo placebo sono stati sottoposti a biopsia al basale e a 52 settimane. In nessuno dei tempi di osservazione sono stati osservati casi di iperplasia endometriale.

Un singolo soggetto (0,3%) ha sviluppato iperplasia endometriale nel gruppo ospemifene (iperplasia semplice senza atipia) 88 giorni dopo l'ultima dose del farmaco sperimentale. Nessun soggetto in entrambi i gruppi ha sviluppato un carcinoma endometriale o mammario durante lo studio. In tutti gli studi clinici controllati verso placebo non vi è stata alcuna differenza significativa negli eventi avversi mammari tra ospemifene e placebo. L'incidenza di referti anomali, ma non clinicamente significativi, alla palpazione della mammella e alla mammografia è diminuita nella popolazione che ha ricevuto ospemifene 60 mg durante lo studio di 1 anno (studio 3), rispettivamente, da 1,6% a 0,6% e da 11,8% a 8,1%. Al contrario, i referti anomali, non clinicamente significativi, alla mammografia sono aumentati nella popolazione che ha ricevuto placebo da 6,5% a 8,3%. Nel gruppo placebo non sono stati riscontrati referti anomali alla palpazione della mammella al basale o al termine dello studio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ospemifene in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AVV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ospemifene è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, con un T_{max} di circa 3 - 4 ore post-dose a stomaco pieno. La biodisponibilità assoluta di ospemifene non è stata stabilita. La C_{max} e AUC_{0-24h} medie di ospemifene sono state, rispettivamente, di 785 ng/mL e 5.448 ng•h/mL dopo dosi ripetute di 60 mg di ospemifene una volta al giorno a stomaco pieno.

Quando Senshio è somministrato con un pasto ricco di grassi, la C_{max} e l' AUC sono, rispettivamente, di 2,5 volte e 1,9 volte più alte e presentano una minore variabilità rispetto all'assunzione a digiuno. In due studi sugli effetti del cibo, condotti con formulazioni in compresse diverse dalla formulazione in commercio, un pasto povero di grassi ha aumentato di circa due volte l'esposizione di ospemifene e un pasto ricco di grassi ha aumentato di circa tre volte l'esposizione di ospemifene. Si raccomanda di assumere Senshio con del cibo ogni giorno alla stessa ora.

Nei soggetti sani, l'assorbimento di ospemifene non è influenzato dalla co-somministrazione di omeprazolo per via orale, un medicinale che aumenta il pH gastrico.

Distribuzione

Ospemifene e 4-idrossiospemifene sono altamente legati alle proteine sieriche (entrambi >99%). La ripartizione plasma/cellule ematiche di [^{14}C]-ospemifene (< 3%) e di [^{14}C]-4-idrossiospemifene (< 2%) è bassa. Il volume di distribuzione apparente è pari a 448 L.

Biotrasformazione

Ospemifene e il suo metabolita principale, 4-idrossiospemifene, sono metabolizzati da molteplici vie metaboliche; i principali enzimi coinvolti sono UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 e UGT1A8, e CYP2C9,

CYP3A4 e CYP2C19. In uno studio sul bilancio di massa condotto nell'uomo è stato evidenziato che l'eliminazione del metabolita principale, 4-idrossiospemifene, è limitata dalla velocità di formazione (con $t_{1/2}$ simile a quella del precursore). Il principale componente radioattivo nel plasma e nelle feci è stato ospemifene e il metabolita principale 4-idrossiospemifene. Ospemifene e 4-idrossiospemifene costituiscono, rispettivamente, il 20% e 14% circa della radioattività totale nel siero. La clearance totale è pari a 9,16 L/h in un approccio di popolazione.

In vitro, ospemifene e 4-idrossiospemifene non hanno inibito né indotto l'attività degli enzimi CYP450 a concentrazioni clinicamente rilevanti. *In vitro*, ospemifene e 4-idrossiospemifene hanno inibito la glucuronazione tramite UGT1A3 e UGT1A9 a concentrazioni clinicamente rilevanti. In studi *in vitro*, ospemifene è un debole inibitore di CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 e CYP2D6. Inoltre, gli studi *in vitro* hanno mostrato che ospemifene è un debole induttore di CYP2B6 e CYP3A4. In studi *in vitro*, ospemifene e 4-idrossiospemifene non hanno inibito la glicoproteina P (P-gp), la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), il polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, il trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, o i trasportatori di tipo BSEP (pompa di esportazione dei sali biliari) a concentrazioni clinicamente rilevanti. Non è noto se ospemifene sia un substrato di BCRP nell'intestino. Occorre quindi procedere con cautela in caso di somministrazione di ospemifene con un inibitore di BCRP.

Eliminazione

L'emivita terminale di ospemifene nelle donne in post-menopausa è di circa 25 ore. Dopo somministrazione orale di [3 -H]-ospemifene a digiuno, approssimativamente il 75% e il 7% della dose è stato escreto, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Meno dello 0,2% della dose di ospemifene è stata escreta inalterata nelle urine. A seguito di una singola somministrazione orale di 60 mg di ospemifene a stomaco pieno, il 17,9%, 10,0% e 1,4% della dose somministrata è stato escreto nelle feci rispettivamente sotto forma di ospemifene, 4-idrossiospemifene e 4'-idrossiospemifene. Il destino della frazione rimanente è sconosciuto, ma probabilmente può essere spiegato con la formazione di metaboliti glucuronidi.

Linearità/Non linearità

Ospemifene presenta una farmacocinetica lineare a stomaco pieno nell'intervallo di dose compreso tra 60 mg e 240 mg.

Farmacocinetica in sottopopolazioni

Età

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di ospemifene nella fascia d'età studiata (40-80 anni). Non è necessario alcun adattamento posologico nelle pazienti anziane.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con Senshio nella popolazione pediatrica.

Compromissione renale

La clearance renale del farmaco immodificato è una via di eliminazione secondaria, meno dello 0,2% della dose di ospemifene è escreto immodificato nelle urine. Nelle pazienti con grave compromissione renale, l'esposizione di ospemifene è stata aumentata del 20% circa in confronto ai soggetti sani con caratteristiche simili. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti di farmacocinetica tra i soggetti con grave compromissione renale e i soggetti sani. Questa differenza non è considerata clinicamente rilevante e non è necessario alcun adattamento posologico nelle pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Ospemifene è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di ospemifene è solo lievemente influenzata dalla compromissione epatica lieve e moderata (punteggio Child Pugh 5-9) rispetto ai controlli sani con caratteristiche simili. Nelle pazienti con compromissione epatica moderata, l'esposizione di ospemifene e 4-idrossiospemifene è stata maggiore del 30% e 70% circa. Queste variazioni della farmacocinetica di ospemifene in presenza di compromissione epatica moderata non sono considerate clinicamente significative in considerazione della variabilità

farmacocinetica caratteristica di ospemifene. Non è necessario alcun adattamento posologico nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. La farmacocinetica di ospemifene non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh >9).

Altre popolazioni particolari

Sesso

L'uso di Senshio è indicato esclusivamente nelle donne in post-menopausa.

Razza

In studi sull'AVV, le differenze farmacocinetiche legate alla razza sono state studiate in 1.091 donne in post-menopausa, di cui 93,1% bianche, 3,9% nere, 1,8% asiatiche e 1,1% di altra razza. In questi gruppi non sono state riscontrate differenze evidenti nelle concentrazioni plasmatiche di ospemifene; tuttavia, l'influenza della razza non può essere stabilita definitivamente.

Metabolizzatori lenti per CYP2C9

Sia il CYP2C9 sia il CYP3A4 sono coinvolti nel metabolismo di ospemifene. La co-somministrazione di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato l'AUC di ospemifene di 1,4 volte. Nei metabolizzatori lenti per CYP2C9, la co-somministrazione di inibitori del CYP3A4 può aumentare la concentrazione sistemica di ospemifene in misura ancora maggiore. Pertanto, la co-somministrazione di Senshio con inibitori potenti o moderati del CYP3A4 deve essere evitata nelle pazienti nelle quali sia nota o si sospetti che siano metabolizzatori lenti per il CYP2C9 sulla base della genotipizzazione o dell'anamnesi/esperienza con altri substrati del CYP2C9.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute condotti nel topo, nel ratto, nel cane e nella scimmia cynomolgus, i principali organi bersaglio della tossicità sono stati l'ovaio, l'utero e il fegato. Le alterazioni correlate a ospemifene comprendevano cisti follicolari ovariche, atrofia stromale dell'endometrio e ipertrofia/ipertrofia endometriale, che sono compatibili con l'attività farmacologica di ospemifene nell'animale intatto con ciclo normale. Negli epatociti sono stati osservati ipertrofia o aumento dei depositi di glicogeno e aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e della fosfatasi alcalina (ALP). Complessivamente, questi dati sono tipici di un'induzione degli isoenzimi CYP e sono considerati risposte di adattamento in assenza di segni istopatologici di danno epatico. Nelle donne in post-menopausa trattate con ospemifene in studi clinici non sono state riscontrate alterazioni dei parametri biochimici ematici come ALT o ALP. Nel complesso, le alterazioni epatiche osservate negli animali da laboratorio in studi di tossicità a dosi ripetute sono considerate risposte di adattamento dovute all'induzione enzimatica e considerata l'assenza di segni clinici, è improbabile che tali alterazioni costituiscano un problema di sicurezza per l'uomo.

Ospemifene non è stato mutagenico o clastogenico quando valutato in una serie standard di test *in vitro* e *in vivo*.

In uno studio di carcinogenesi di 2 anni condotto in topi femmina, ospemifene ha determinato aumenti correlati al trattamento dei referti neoplastici a livello della ghiandola surrenale e dell'ovaio. L'esposizione sistemica (AUC) a queste dosi è stata superiore di 2,1 volte, 4,0 volte e 4,7 volte rispetto all'AUC in donne in post-menopausa trattate con 60 mg/die. Nella ghiandola surrenale è stato osservato un aumento dell'incidenza di cellule surrenali sottocapsulari e di tumori della corticale surrenale negli animali che hanno ricevuto dosi elevate. Nell'ovaio è stato riscontrato un aumento dei tumori stromali dei cordoni sessuali, dei tumori tubulostromali, dei tumori a cellule della granulosa e dei luteomi in tutti i gruppi di trattamento.

In uno studio di carcinogenesi di 2 anni condotto nel ratto è stato osservato un evidente aumento di tumori principalmente benigni del timo a tutti i livelli di dose di ospemifene. Verosimilmente, questo effetto è stato dovuto all'azione anti-estrogenica di ospemifene in questo tessuto target, che ha attenuato il processo fisiologico di involuzione (atrofia) del timo indotto dagli estrogeni a partire dalla pubertà. Nel fegato è stato osservato un aumento dei tumori epatocellulari a tutti i livelli di dose di

ospemifene. L'esposizione sistemica (AUC) alle dosi somministrate è stata superiore di 0,3 volte, 1,0 volta e 1,2 volte rispetto all'AUC in donne in post-menopausa trattate con 60 mg/die.

Complessivamente, si ritiene che lo sviluppo di tumori in questi studi sia dovuto a meccanismi ormonali specifici dei roditori in caso di trattamento durante la vita riproduttiva; è improbabile che questi risultati abbiano rilevanza clinica per le donne in post-menopausa.

Ospemifene non è stato teratogeno nel ratto o nel coniglio. In uno studio di riproduzione condotto in due generazioni sullo sviluppo pre e postnatale, ospemifene ha indotto un aumento delle perdite post-impianto, un aumento dei nati morti e un aumento dell'incidenza della mortalità postnatale nella generazione F1. Nella generazione materna F0 è stato osservato un prolungamento significativo della gestazione. Tuttavia, l'esposizione è sempre stata nettamente inferiore all'esposizione umana prevista. Gli effetti osservati sulla riproduzione sono considerati correlati all'attività di ospemifene sul recettore degli estrogeni. Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Senshio è destinato esclusivamente all'uso in donne in post-menopausa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Diossido di silicio colloidale (E551)

Magnesio stearato (E578)

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (E460)

Povidone (E1201)

Amido pregelatinizzato (mais)

Sodio amido glicolato tipo A

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Triacetina (E1518)

Polietilenglicole (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVdC-Alluminio. Confezioni da 7, 28 o 84 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shionogi Limited
33 Kingsway
London WC2B 6UF
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent, South Wales
NP22 3AA
Regno Unito

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465RX
Oudehaske
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Uno studio osservazionale, retrospettivo, di coorte su ospemifene per valutare l'incidenza del tromboembolismo venoso e altri problemi di sicurezza, come concordato nel piano di gestione del rischio, in pazienti con AVV trattate con ospemifene in confronto con 1) pazienti alle quali sono stati recentemente prescritti SERM per malattie associate al deficit di estrogeni o per la prevenzione del carcinoma mammario e 2) l'incidenza in pazienti con AVV non sottoposte a trattamento.	28 feb 2021

Agenzia Italiana del Farmaco