

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Senshio 60 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de ospemifeno.

### Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 1,82 mg de lactose na forma de mono-hidrato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, brancos a esbranquiçados, com as dimensões 12 mm x 6,45 mm, com "60" gravado num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Senshio é indicado para o tratamento da atrofia vulvar e vaginal (AVV) sintomática, moderada a grave, em mulheres pós-menopáusicas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada é um comprimido de 60 mg uma vez ao dia, tomado com alimentos, à mesma hora todos os dias.

Caso seja omitida uma dose, esta deverá ser tomada logo que a doente se lembre. Não se deve tomar uma dose a dobrar no mesmo dia.

#### Populações especiais

*Idosos (> 65 anos de idade)*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O ospemifeno não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que Senshio não é recomendado para a utilização nesta população de doentes (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de ospemifeno na população pediátrica para a indicação de tratamento da AVV sintomática moderada a grave em mulheres pós-menopáusicas.

### Modo de administração

Via oral.

Deve engolir-se um comprimido inteiro uma vez ao dia com alimentos à mesma hora todos os dias.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEVs) ativos ou anteriores, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose das veias retinianas.

Hemorragia vaginal inexplicável.

Doentes com suspeita de cancro da mama ou doentes submetidas a tratamento ativo (incluindo terapêutica adjuvante) para cancro da mama (ver secção 4.4).

Doenças malignas dependentes das hormonas sexuais suspeitas ou ativas (p. ex., cancro do endométrio).

Doentes com sinais ou sintomas de hiperplasia endometrial; a segurança neste grupo de doentes não foi estudada.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Para o tratamento de atrofia vulvar e vaginal, o ospemifeno deve ser iniciado apenas na existência de sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida, p. ex., dispareunia e secura vaginal. Em todos os casos, deve ser empreendida pelo menos anualmente uma apreciação cuidada dos riscos e benefícios tendo em consideração outros sintomas menopáusicos, efeitos nos tecidos uterinos e mamários e riscos tromboembólicos e cerebrovasculares. O ospemifeno só deve ser continuado enquanto o benefício for maior que o risco.

### Dados observados no endométrio

Em estudos clínicos, foi observado um aumento médio de 0,8 mm na espessura do endométrio após 12 meses (conforme avaliado por ultrassonografia especificada pelo protocolo), não havendo aumento da hemorragia vaginal ou pequenas perdas sanguíneas (*spotting*) no grupo tratado com ospemifeno, comparativamente com o grupo tratado com placebo. Caso ocorra hemorragia ou pequenas perdas sanguíneas durante a terapêutica, ou se as mesmas continuarem após o tratamento ter sido descontinuado, tal deve ser sempre investigado, podendo incluir uma biopsia endometrial, a fim de excluir malignidade do endométrio. A incidência de hiperplasia do endométrio foi de 0,3% (1 caso em 317 biopsias) após 1 ano de tratamento com um limite superior de confiança de 95% de 1,74% (ver secção 5.1). Em mulheres pós-menopáusicas que receberam tratamento com ospemifeno até 1 ano, foram comunicados pólipos endometriais em 0,4%, comparativamente com 0,2% em mulheres que receberam tratamento com placebo.

### Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEVs)

O risco de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) é aumentado com outros moduladores seletivos dos recetores do estrogénio (SERMs). O risco de TEV associado ao ospemifeno não pode ser excluído. Os fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem idade avançada, antecedentes familiares, obesidade grave (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) e lúpus eritematoso sistémico (LES). O risco de TEV é temporariamente aumentado com a imobilização prolongada, traumatismo importante ou grande cirurgia. O ospemifeno deve ser descontinuado pelo menos 4 a 6 semanas antes ou durante a imobilização prolongada (p. ex., recuperação pós-cirúrgica, repouso prolongado na cama). O tratamento deve ser retomado apenas após a doente ter recuperado a mobilidade.

Caso se desenvolva um TEV após o início da terapêutica, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado. As doentes devem ser aconselhadas a contactarem o médico imediatamente caso sintam um possível sintoma tromboembólico (p. ex., edema doloroso de uma perna, dor súbita no peito, dispneia).

#### Acontecimentos vasculares cerebrais

O risco de acontecimentos vasculares cerebrais é possivelmente aumentado com outros SERMs. O risco de acontecimentos vasculares cerebrais associados ao ospemifeno não pode ser excluído. Deve ter-se isto em consideração aquando da prescrição de ospemifeno a mulheres pós-menopáusicas com antecedentes de acidente vascular cerebral ou outros fatores de risco significativos.

#### Patologia ginecológica pré-existente que não sinais de atrofia vaginal

Existem dados limitados provenientes de ensaios clínicos sobre a utilização de ospemifeno em doentes com outras afeções ginecológicas. Recomenda-se que qualquer patologia adicional seja investigada e tratada de forma adequada antes de iniciar o ospemifeno.

#### Cancro da mama

O ospemifeno não foi estudado formalmente em mulheres com antecedentes de cancro da mama. Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante com outros medicamentos utilizados no tratamento do cancro da mama precoce ou avançado. Por isso, o ospemifeno deve ser utilizado para o tratamento da AVV apenas depois de o tratamento do cancro da mama, incluindo terapêutica adjuvante, ter terminado.

#### Afrontamentos

O ospemifeno pode aumentar a incidência de afrontamentos e não é eficaz na redução de afrontamentos associados a deficiência de estrogénio. Em algumas doentes assintomáticas, os afrontamentos podem ocorrer após o início da terapêutica. Cerca de 1% das mulheres descontinuaram o tratamento no programa clínico de fase 2/3 devido a afrontamentos.

#### Administração concomitante com fluconazol

Recomenda-se precaução na administração concomitante de ospemifeno com fluconazol (ver secção 4.5). Se necessário, devido a tolerância diminuída, o ospemifeno deve ser interrompido durante a duração do tratamento com fluconazol.

#### Teor em lactose

Senshio contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Teor em sódio

Senshio contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos sobre o ospemifeno

O fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A / moderado do CYP2C9 / forte do CYP2C19, aumentou a AUC do ospemifeno 2,7 vezes. Estes resultados sugerem que seria de prever que a administração concomitante de ospemifeno com outro medicamento que inibe tanto a atividade do CYP3A4 como do CYP2C9 (p. ex., o fluconazol) aumentasse a exposição do ospemifeno de forma

similar. Assim, recomenda-se precaução na administração concomitante de ospemifeno com fluconazol. Em caso de tolerância diminuída ao ospemifeno, este deve ser interrompido durante a duração do tratamento com fluconazol.

O cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A4 e inibidor moderado da P-glicoproteína, aumentou a AUC do ospemifeno 1,4 vezes. Este aumento não é considerado clinicamente significativo dada a variabilidade farmacocinética inerente do ospemifeno. Por isso, não existe motivo para prever que inibidores potentes do CYP3A4 causem uma alteração clinicamente significativa na exposição ao ospemifeno. Deve evitar-se a coadministração de ospemifeno com inibidores potentes/moderados da CYP3A4 em doentes que se sabe ou suspeita de serem metabolizadoras fracas da CYP2C9 com base na genotipagem ou em antecedentes/experiência prévia com outros substratos da CYP2C9.

A rifampicina, um potente indutor das enzimas CYP3A / CYP2C9, diminuiu a AUC do ospemifeno 58%. Assim, deve prever-se que a administração concomitante de ospemifeno com indutores potentes das enzimas, como carbamazepina, fenitoína, hipericão e rifabutina, diminua a exposição ao ospemifeno, podendo diminuir o efeito clínico.

A inibição de UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ou UGT1A8 pode potencialmente afetar a glucuronidação do ospemifeno e/ou do 4-hidroxi-ospemifeno.

Em mulheres saudáveis, a absorção do ospemifeno não é afetada pela administração concomitante de omeprazol oral, um fármaco que aumenta o pH gástrico.

#### Efeitos do ospemifeno sobre outros medicamentos

Foram realizados estudos de interação com substratos de prova para o CYP2C9 (varfarina), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19 e CYP3A4 (omeprazol) e CYP2B6 (bupropiona). O ospemifeno não causou uma alteração clinicamente significativa na exposição aos substratos, indicando que o ospemifeno não afeta a atividade destas enzimas *in vivo* de forma clinicamente significativa.

O ospemifeno e o seu metabolito principal, 4-hidroxi-ospemifeno, inibiram o transportador catiónico orgânico (OCT) *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Por isso, o ospemifeno pode aumentar as concentrações dos medicamentos que são substratos do OCT1 (p. ex., metformina, aciclovir, ganciclovir e oxaliplatina).

O ospemifeno e o 4-hidroxi-ospemifeno inibiram a glucuronidação principalmente através da UGT1A3 e da UGT1A9 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. A farmacocinética de medicamentos que são primariamente metabolizados pela UGT1A3 e pela UGT1A9 pode ser afetada quando administrados concomitantemente com ospemifeno e a coadministração deve ser realizada de forma cautelosa.

A segurança da utilização concomitante de ospemifeno com outros estrogénios ou com outros SERMs, tais como tamoxifeno, toremifeno, bazedoxifeno e ralixifeno, não foi estudada e a sua utilização concomitante não é recomendada.

Devido à sua natureza lipofílica e características de absorção, não é possível excluir uma interação entre o ospemifeno e medicamentos como orlistato. Assim, recomenda-se precaução quando ospemifeno é combinado com orlistato. Deve realizar-se uma monitorização clínica da redução da eficácia de ospemifeno.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Senshio destina-se apenas à utilização em mulheres pós-menopáusicas e não deve ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar. Caso ocorra gravidez durante o tratamento com ospemifeno, o ospemifeno deve ser retirado imediatamente.

Não existem dados sobre a utilização de ospemifeno em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

#### Amamentação

Senshio não é indicado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Ospemifeno não é indicado em mulheres férteis.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Senshio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com maior frequência são afrontamentos (7,5%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo na forma de termo MedDRA preferencial por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| <b>Reações adversas observadas em estudos de fase 2 e 3 reunidos</b> |  |  |
|--|--|--|
| <b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>                          | <b>Frequentes</b>  | <b>Pouco frequentes</b>  |
| Infeções e infestações   | Candidíase vulvovaginal /<br>infeções micóticas  | -  |
| Doenças do sistema imunitário  |  | Hipersensibilidade ao<br>fármaco <sup>b</sup> , hipersensibilidade <sup>b</sup> ,<br>edema da língua |
| Doenças do sistema nervoso   | Cefaleia <sup>c</sup>  |  |
| Vasculopatias  | Afrontamento   | -  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e<br>subcutâneos                        | Erupção cutânea (inclui<br>erupção cutânea eritematosa,<br>erupção cutânea generalizada) | Prurido<br>Urticária   |
| Afeções musculoesqueléticas e<br>dos tecidos conjuntivos             | Espasmos musculares  | -  |
| Doenças dos órgãos genitais e da<br>mama                             | Descarga vaginal, descarga<br>genital, hemorragia vaginal                                | Hipertrofia endometrial <sup>a</sup><br>(espessura endometrial por<br>ultrassonografia)              |

<sup>a</sup> Hipertrofia endometrial é um termo do dicionário MedDRA que representa resultados por ultrassonografia da espessura endometrial.

<sup>b</sup> Foram comunicadas reações de hipersensibilidade, incluindo as reações adversas listadas sob afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, edema da língua, edema da faringe e aperto na garganta.

<sup>c</sup> A frequência de cefaleias notificada na tabela é a que foi calculada a partir dos ensaios clínicos de fase 2/3, nos quais a frequência foi comparável entre os grupos de 60 mg de ospemifeno (5,4%) e placebo (5,9%).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

O ospemifeno foi administrado a mulheres em doses únicas até 800 mg/dia e em doses repetidas até 240 mg/dia durante 7 dias e até 200 mg/dia durante 12 semanas. Não existe um antídoto específico para o ospemifeno. Em caso de sobredosagem, devem ser iniciadas medidas gerais de suporte com base nos sinais e sintomas da doente.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, moduladores seletivos do recetor de estrogénio, código ATC: G03XC05.

##### Efeitos farmacodinâmicos

As diminuições nos níveis de estrogénio que ocorrem após a menopausa provocam AVV, caracterizada pela diminuição da maturação das células epiteliais vaginais, uma diminuição progressiva da vascularidade dos tecidos vaginais e diminuição da lubrificação. O teor de glicogénio das células epiteliais vaginais também diminui, resultando numa colonização reduzida por lactobacilos e no aumento do pH vaginal. Estas alterações resultam em sinais clínicos que incluem secura vaginal, vermelhidão, petéquias, palidez e friabilidade na mucosa. Além disso, estas alterações podem resultar em sintomas crónicos associados a AVV, sendo os mais frequentes secura vaginal e dispareunia.

As ações biológicas do ospemifeno são mediadas pela ligação do ospemifeno e do seu metabolito principal aos recetores de estrogénio. Calcula-se que a contribuição relativa do metabolito para o efeito farmacológico é de aproximadamente 40%. Esta ligação resulta na ativação de algumas vias estrogénicas (agonismo) e no bloqueio de outras vias estrogénicas (antagonismo). O perfil de atividade biológica no ser humano deve-se predominantemente ao composto de origem.

Os resultados não clínicos demonstram que ospemifeno e o seu metabolito principal possuem um efeito do tipo estrogénio na vagina, aumentando a maturação celular e a mucificação do epitélio vaginal. Na glândula mamária, possuem um efeito predominantemente antagonista do estrogénio. Nos ossos, o ospemifeno possui uma atividade do tipo agonista. No útero, o ospemifeno e o seu metabolito principal possuem efeitos fracos parciais de agonista/antagonista. Estes dados não-clínicos são consistentes com os dados de ensaios clínicos, nos quais o ospemifeno demonstrou ter benefícios na fisiologia vaginal sem efeitos aparentes do tipo estrogénio no tecido mamário (ver subsecção 5.1 Segurança clínica).

##### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas de ospemifeno foram determinadas primariamente a partir de dois ensaios multicêntricos, controlados com placebo, com uma duração de 12 semanas (ensaios 1 e 2) e um terceiro ensaio de segurança de longo prazo, com a duração de 52 semanas (ensaio 3), em doentes pós-menopáusicas com AVV. Nesses ensaios, um total de 1102 mulheres receberam 60 mg de ospemifeno e 787 mulheres receberam placebo. Nos dois estudos de 12 semanas (ensaios 1 e 2), 739 doentes receberam ospemifeno e 724 doentes receberam placebo. Todas as doentes receberam lubrificante vaginal não-hormonal para utilizarem de acordo com as necessidades. Assim, os efeitos sobre os critérios de avaliação da eficácia no grupo de tratamento com ospemifeno foram acrescidos aos alcançados apenas com a utilização de lubrificante. A população do estudo consistiu em mulheres pós-menopáusicas geralmente saudáveis, com idades entre 41 e 80 anos (média etária = 59 anos), que no início do estudo apresentavam  $\leq 5,0\%$  de células superficiais no esfregaço vaginal, um pH vaginal

>5,0 e que tinham de apresentar pelo menos um sintoma de AVV moderado ou grave, em que as doentes tinham de escolher o sintoma mais incómodo. Foram quatro os critérios de avaliação co-primários para os quais foi avaliada a alteração dos valores iniciais: percentagem de células parabasais e células superficiais no esfregaço vaginal, pH vaginal e sintoma mais incómodo da AVV (secura ou dispareunia).

O estudo de longo prazo (ensaio 3) foi um estudo de segurança e eficácia aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, com uma duração de 52 semanas em 426 mulheres pós-menopáusicas com útero intacto. Das 426 mulheres recrutadas para o estudo, 363 (85,2%) mulheres foram aleatorizadas para doses orais de ospemifeno 60 mg, uma vez ao dia, e 63 (14,8%) mulheres foram aleatorizadas para placebo. A média etária das participantes foi de 61,7 anos no grupo de ospemifeno 60 mg e 62,9 anos no grupo de placebo.

### Eficácia clínica

#### *Respostas fisiológicas (medidas objetivas)*

O ospemifeno (OSP) melhorou as alterações fisiológicas da pós-menopausa. Em dois ensaios principais de 12 semanas (ensaios 1 e 2), separados, o ospemifeno foi associado a uma diminuição média estatisticamente significativa dos valores iniciais da percentagem de células parabasais e do pH vaginal e a um aumento médio clinicamente significativo dos valores iniciais da percentagem de células superficiais, comparativamente com o placebo ( $P < 0,001$  para cada parâmetro) nas semanas 4 e 12. Esta melhoria das medidas objetivas (células superficiais e parabasais e pH) foi sustentada nas mulheres tratadas com ospemifeno num estudo de longo prazo até 52 semanas. A magnitude do efeito foi similar em todos os três ensaios.

#### *Sintomas (medidas subjetivas)*

O sintoma mais incómodo foi avaliado no início do estudo, às 4 e 12 semanas, sendo a gravidade pontuada da seguinte forma: Nenhum=0, Ligeiro=1, Moderado=2; Grave=3. A tabela 1 apresenta a alteração média na pontuação de gravidade no IMC após 12 semanas com o teste estatístico associado para a diferença vs. placebo para os ensaios 1 e 2.

**Tabela 1: Análise de eficácia primária - alteração dos valores basais até à semana 12 do sintoma mais incómodo (ITT, LOCF)**

| Estudo   | Secura    |         |         | Dispareunia |         |         |
|----------|-----------|---------|---------|-------------|---------|---------|
|          | 60 mg OSP | Placebo | valor p | 60 mg OSP   | Placebo | valor p |
| Ensaio 1 | -1,26     | -0,84   | 0,021   | -1,19       | -0,89   | 0,023   |
| Ensaio 2 | -1,3      | -1,1    | 0,0803  | -1,5        | -1,2    | 0,0001  |

A tabela 2 indica a percentagem de mulheres que comunicaram uma alteração do seu sintoma mais incómodo à semana 12.

"Melhoria" foi definida como uma redução na pontuação de gravidade de 1 ou mais.

"Alívio" foi definido como nenhum ou apenas sintomas ligeiros à semana 12.

"Melhoria substancial" foi restringida a doentes que tiveram um sintoma mais incómodo moderado ou grave no início do estudo e que mudaram de grave para ligeiro ou de grave ou moderado para nenhum.

**Tabela 2. Percentagem de doentes com melhoria, alívio ou melhoria substancial do sintoma mais incómodo após 12 semanas de ospemifeno versus placebo (ITT, LOCF)**

|                    | Melhoria  |         | Alívio    |         | Melhoria substancial |         |
|--------------------|-----------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|
|                    | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP            | Placebo |
| Ensaio 1<br>Secura | 74,6%     | 57,7%   | 66,1%     | 49,0%   | 42,4%                | 26,9%   |
|                    | P=0,0101  |         | P=0,0140  |         | P=0,0172             |         |
| Ensaio 2<br>Secura | 70,6%     | 68,2%   | 61,9%     | 53,2%   | 46,3%                | 34,3%   |
|                    | P=0,7134  |         | P=0,1380  |         | P=0,0385             |         |
| Ensaio 1           | 68,3%     | 54,1%   | 57,5%     | 41,8%   | 40,8%                | 29,5%   |

|                         | Melhoria  |         | Alívio    |         | Melhoria substancial |         |
|-------------------------|-----------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|
|                         | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP            | Placebo |
| Dispareunia             |           |         |           |         |                      |         |
| Ensaio 2<br>Secura      | P=0,0255  |         | P=0,0205  |         | P=0,0799             |         |
| Ensaio 2<br>Dispareunia | 79,9%     | 63,9%   | 63,0%     | 47,4%   | 52,8%                | 38,7%   |
|                         | P=0,0000  |         | P=0,0001  |         | P=0,0006             |         |

Foi observada uma tendência em ambos os ensaios na melhoria do sintoma mais incómodo desde o início do estudo até à semana 4 a favor do ospemifeno comparativamente com o placebo, apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa.

### Segurança clínica

Em todos os ensaios clínicos de ospemifeno controlados com placebo, ocorreu trombose venosa profunda com uma frequência de, aproximadamente, 3,65 casos por cada 1.000 anos/doente submetida a 60 mg de ospemifeno (intervalo de confiança 95% de 0,44 a 13,19) *versus* 3,66 casos por 1.000 anos/doente com placebo (intervalo de confiança 95% de 0,09 a 20,41, sendo o risco relativo de 1,0).

A segurança endometrial em mulheres foi avaliada no início do estudo e às 12 semanas nos dois estudos de fase III de 12 semanas (ensaios 1 e 2: ospemifeno, n=302; placebo, n=301). Nas mulheres que concluíram o estudo de extensão do ensaio 1 (ospemifeno, n=41; placebo, n=18) e nas mulheres no estudo de segurança de longo prazo de 52 semanas (ensaio 3: ospemifeno, n=276; placebo, n=46), a segurança endometrial foi avaliada mediante biopsia endometrial no início do estudo e aos 12 meses. No total, 317 mulheres foram submetidas a ospemifeno e 64 mulheres foram submetidas a placebo às quais foi feita uma biopsia no início do estudo, assim como às 52 semanas. Não foram comunicados casos de hiperplasia endometrial em ambos os pontos temporais.

Uma única mulher (0,3%) desenvolveu hiperplasia do endométrio no grupo do ospemifeno (hiperplasia simples sem atipia) 88 dias após a última dose do fármaco em estudo. Nenhuma mulher em nenhum dos grupos desenvolveu cancro do endométrio ou cancro da mama durante os ensaios. Em todos os ensaios clínicos controlados com placebo, não houve uma diferença significativa nos acontecimentos adversos relacionados com a mama entre ospemifeno e placebo. A incidência de resultados anormais, mas não clinicamente significativos, durante a palpação mamária e mamografia diminuíram na população com ospemifeno 60 mg durante o estudo de 1 ano (ensaio 3) de 1,6% para 0,6% e de 11,8% para 8,1%, respetivamente. Em contraste, os resultados anormais, não clinicamente significativos, na mamografia aumentaram na população com placebo de 6,5% para 8,3%. Não se observaram resultados anormais na palpação mamária no grupo com placebo no início ou no final do estudo.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ospemifeno em todos os subgrupos da população pediátrica na AVV (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O ospemifeno é rapidamente absorvido após a administração oral, com uma  $T_{max}$  de, aproximadamente, 3 - 4 horas pós-dose em estado pós-prandial. A biodisponibilidade absoluta do ospemifeno não foi estabelecida. A  $C_{max}$  e a  $AUC_{0-24hr}$  médias do ospemifeno foram de 785 ng/mL e 5,448 ng•hr/mL, respetivamente, após doses repetidas de 60 mg de ospemifeno uma vez ao dia, no estado pós-prandial.

Quando o ospemifeno é administrado com uma refeição com elevado teor de gorduras, a  $C_{max}$  e a AUC são 2,45 e 1,9 vezes superiores, respetivamente, com uma variabilidade inferior relativamente ao estado em jejum. Uma refeição com baixo teor de gorduras resultou num aumento de,

aproximadamente, duas vezes na exposição de ospemifeno e uma refeição com elevado teor de gorduras resultou em, aproximadamente, um aumento de três vezes na exposição de ospemifeno em dois estudos sobre o efeito dos alimentos com formulações em comprimido diferentes da formulação comercial. Recomenda-se que o ospemifeno seja tomado com alimentos à mesma hora todos os dias.

### Distribuição

O ospemifeno e o 4- hidroxiospemifeno estão altamente ligados (ambos >99%) às proteínas séricas. A divisão de [<sup>14</sup>C]-Ospemifeno (< 3%) e [<sup>14</sup>C]-4- hidroxiospemifeno (< 2%) no plasma/células sanguíneas é baixa. O volume de distribuição aparente é de 448 l.

### Biotransformação

O ospemifeno e o seu metabolito principal, 4-hidroxiospemifeno, são metabolizados por várias vias metabólicas, sendo as principais enzimas envolvidas a UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 e UGT1A8 e CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19. Observou-se que o metabolito principal, 4-hidroxiospemifeno, é submetido a eliminação limitada pela taxa de formação (com  $t_{1/2}$  similar ao composto de origem) num estudo de equilíbrio de massa no ser humano. O componente radioativo principal tanto no plasma como nas fezes foi ospemifeno, sendo o metabolito principal 4-hidroxiospemifeno. Ospemifeno e 4-hidroxiospemifeno representaram, aproximadamente, 20% e 14% da radioatividade total no soro, respetivamente. A depuração de corpo total aparente é de 9,16 l, utilizando uma abordagem populacional.

*In vitro*, o ospemifeno e o 4-hidroxiospemifeno não exibiram ou induziram a atividade das enzimas CYP450 em concentrações clinicamente relevantes. O ospemifeno e o 4-hidroxiospemifeno inibiram a glucuronidação através da UGT1A3 e da UGT1A9 *in vitro* em concentrações clinicamente relevantes. Em estudos *in vitro*, o ospemifeno é um inibidor fraco de CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 e CYP2D6. Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que o ospemifeno é um indutor fraco de CYP2B6 e CYP3A4. Em estudos *in vitro*, o ospemifeno e o 4-hidroxiospemifeno não inibiram a P-glicoproteína (P-gp), a proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), o polipéptido transportador aniónico orgânico (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, o transportador aniónico orgânico (OAT)1, OAT3 ou transportadores por bomba de exportação de sais biliares (BSEP) em concentrações clinicamente relevantes. Desconhece-se se ospemifeno é um substrato para BCRP no intestino. Assim, deve exercer-se precaução se ospemifeno for administrado com um inibidor da BCRP.

### Eliminação

A semivida terminal aparente do ospemifeno em mulheres pós-menopáusicas é de, aproximadamente, 25 horas. A seguir à administração oral de [<sup>3</sup>-H]-ospemifeno em jejum, aproximadamente 75% e 7% da dose foram eliminados nas fezes e na urina, respetivamente. Menos de 0,2% da dose de ospemifeno foi eliminado inalterado na urina. Após a administração oral única de 60 mg de ospemifeno no estado pós-prandial, 17,9%, 10,0% e 1,4% da dose administrada foram eliminados nas fezes como ospemifeno, 4-hidroxiospemifeno e 4'-hidroxiospemifeno, respetivamente. Desconhece-se o destino da fração remanescente, mas pode provavelmente ser explicada pela formação de metabolitos glucoronídeos.

### Linearidade/não linearidade

O ospemifeno exhibe uma farmacocinética linear no estado pós-prandial no intervalo posológico de 60 mg a 240 mg.

## Farmacocinética em subpopulações

### Idade

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do ospemifeno no intervalo etário estudado (40-80 anos de idade). Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosas.

### População pediátrica

Não foram realizados estudos de farmacocinética com ospemifeno na população pediátrica.

### Compromisso renal

A depuração renal da substância ativa inalterada é uma via menor de eliminação, menos de 0,2% da dose de ospemifeno é eliminado inalterado na urina. Em doentes com compromisso renal grave, a exposição ao ospemifeno aumentou aproximadamente 20%, quando comparada com mulheres saudáveis correspondentes. Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre mulheres com compromisso renal grave e mulheres saudáveis. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante, não sendo necessário proceder a ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

### Compromisso hepático

O ospemifeno é metabolizado primariamente pelo fígado. A farmacocinética do ospemifeno é apenas ligeiramente afetada pelo compromisso hepático ligeiro e moderado (classificações de Child-Pugh de 5-9) quando comparada com controlos saudáveis correspondentes. Em doentes com compromisso hepático moderado, a exposição do ospemifeno e do 4-hidroxi-ospemifeno foi, aproximadamente, 30% e 70% mais elevada. Estas alterações na farmacocinética do ospemifeno devido a compromisso hepático moderado não são consideradas clinicamente significativas, tendo em consideração a variabilidade farmacocinética inerente do ospemifeno. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A farmacocinética do ospemifeno não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh >9).

### Outras populações especiais

#### *Sexo*

Senshio é indicado apenas para utilização em mulheres pós-menopáusicas.

#### *Raça*

As diferenças farmacocinéticas devido à raça foram estudadas em 1091 mulheres pós-menopáusicas, incluindo 93,1% de brancas, 3,9% negras, 1,8% asiáticas e 1,1% outras em ensaios de AVV. Não houve diferenças discerníveis nas concentrações plasmáticas de ospemifeno entre estes grupos. No entanto, a influência da raça não pode ser conclusivamente determinada.

### Metabolizadores fracos do CYP2C9

Tanto o CYP2C9 como o CYP3A4 estão envolvidos no metabolismo do ospemifeno. A administração concomitante de cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A4, aumentou a AUC de ospemifeno em 1,4 vezes. Nos metabolizadores fracos do CYP2C9, a administração concomitante de inibidores do CYP3A4 pode aumentar ainda mais a concentração sistémica de ospemifeno. Assim, a administração concomitante de ospemifeno com inibidores fortes/moderados do CYP3A4 deve ser evitada em doentes que se saiba ou se suspeite de serem metabolizadores fracos do CYP2C9 com base na genotipagem ou em antecedentes/experiências anteriores com outros substratos do CYP2C9.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicidade de dose repetida no ratinho, rato, cão e macaco *cynomolgus*, os principais órgãos-alvo da toxicidade foram o ovário, o útero e o fígado. As alterações relacionadas com o ospemifeno incluíram quistos foliculares nos ovários, atrofia do estroma endometrial e hipertrofia/hiperplasia endometrial, que são consistentes com a atividade farmacológica de ospemifeno

no animal intacto, com ciclo normal. Foram observados hipertrofia dos hepatócitos ou aumento do armazenamento do glicogénio, aumento da alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (ALP). No geral, estes resultados são característicos da indução das isoenzimas CYP e são encarados como respostas adaptativas sem quaisquer sinais histopatológicos de lesão hepática. Em mulheres pós-menopáusicas tratadas com ospemifeno em estudos clínicos, não foram determinadas alterações nos parâmetros bioquímicos do sangue, tais como ALT ou ALP. Conjuntamente, as alterações hepáticas observadas em experiências em animais em estudos de toxicidade de dose repetida são encaradas como alterações adaptativas devido à indução da enzima e, devido à falta de quaisquer sinais clínicos, é pouco provável que representem uma preocupação de segurança para o ser humano.

O ospemifeno não foi mutagénico nem clastogénico quando avaliado num conjunto padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos fêmeas, o ospemifeno causou aumentos relacionados com o tratamento nas observações neoplásicas na glândula suprarrenal e no ovário. A exposição sistémica (AUC) com estas doses foi de 2,1, 4,0 e 4,7 vezes a AUC em mulheres pós-menopáusicas às quais foram administrados 60 mg/dia. Na glândula suprarrenal, houve um aumento na incidência de tumores das células glandulares subcapsulares e de tumores adrenocorticais em animais submetidos a uma dose elevada. No ovário, observou-se um aumento dos tumores do estroma dos cordões sexuais, dos tumores túbulo-estromais, dos tumores das células da granulosa e luteomas em todos os grupos de tratamento.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, foi registado um nítido aumento de tumores do timo, na sua maioria benignos, com todos os níveis posológicos de ospemifeno. Este efeito deveu-se provavelmente ao efeito anti-estrogénico do ospemifeno no tecido-alvo, que atenuou o processo de involução tímica fisiológica (atrofia) induzido pelos estrogénios a partir da puberdade. No fígado, foi registado um aumento dos tumores hepatocelulares com todos os níveis posológicos de ospemifeno. A exposição sistémica (AUC) com as doses administradas foi de 0,3, 1,0 e 1,2 vezes a AUC em mulheres pós-menopáusicas às quais foram administrados 60 mg/dia.

Globalmente, crê-se que o desenvolvimento de tumores nestes estudos sejam o resultado de mecanismos hormonais específicos dos roedores quando tratados durante as suas vidas reprodutivas. É improvável que estes dados tenham qualquer relevância clínica em mulheres pós-menopáusicas.

O ospemifeno não foi teratogénico em ratos ou coelhos. Num estudo reprodutivo de duas gerações sobre o desenvolvimento pré- e pós-natal, o ospemifeno induziu um aumento da perda pós-implantação, um aumento do número de crias mortas à nascença, assim como um aumento da incidência de perda pós-natal das crias da geração F1. Na geração materna F0, observou-se uma gestação prolongada significativa. Contudo, todas as exposições foram bastante abaixo da exposição humana prevista. Os efeitos observados sobre a reprodução são considerados como estando relacionados com a atividade do recetor do estrogénio do ospemifeno. Não foram realizados estudos de fertilidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Dióxido de silício coloidal (E 551)

Estearato de magnésio (E 578)

Manitol (E 421)

Celulose microcristalina (E 460)

Povidona (E 1201)

Amido pré-gelatinizado (milho)

Glicolato de amido de milho de tipo A

Película de revestimento:

Hipromelose (E 464)

Lactose mono-hidratada

Dióxido de titânio (E 171)

Triacetina (E 1518)

Macrogols (E 1521)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

5 anos.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PVdC-alumínio. Apresentações de 7, 28 ou 84 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017 CA Amsterdam

Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/978/001

EU/1/14/978/002

EU/1/14/978/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 21 de outubro de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Baixos

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Senshio 60 mg comprimidos revestidos por película  
ospemifeno

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de ospemifeno.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/978/001 7 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/978/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/978/003 84 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Senshio

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Senshio 60 mg comprimidos  
ospemifeno

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Shionogi

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOT

**5. OUTROS**

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sáb  
Dom