

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senshio 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg оспемифен (ospemifene).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,82 mg лактоза като монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овални, двойноизпъкнали, бели до почти бели филмирани таблетки с размери 12 mm x 6,45 mm, с вдлъбнато релефно означение „60“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Senshio е показан за лечение на умерена до тежка симптоматична вулвовагинална атрофия (VVA) при жени след менопауза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка 60 mg веднъж дневно с храна, която се приема по едно и също време всеки ден.

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приеме с храна веднага след като пациентката се сети. В един и същи ден не трябва да се приема двойна доза.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациентки над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациентки с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациентки с лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

Оспемифен не е проучван при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане, следователно Senshio не се препоръчва за употреба при такива пациентки (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на оспемифен в педиатричната популация за показанието за лечение на умерена до тежка симптоматична VVA при жени след менопауза.

Начин на приложение

Перорално приложение

Една таблетка трябва да се гълта цяла, веднъж дневно, с храна, по едно и също време всеки ден.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна или анамнеза за венозна тромбоемболия (ВТЕ), включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза на вена на ретината.
- Необяснимо вагинално кървене.
- Пациентки със съмнение за рак на гърдата или пациентки, подложени на активно лечение (включително адювантна терапия) за рак на гърдата (вж. точка 4.4).
- Подозирани или активни злокачествени заболявания, зависими от половите хормони (напр. рак на ендометриума).
- Пациентки с признаци или симптоми на хиперплазия на ендометриума. Безопасността при тази група пациентки не е проучена.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За лечение на вулвовагинална атрофия приемът на оспемифен трябва да започне само за симптоми, които влияят неблагоприятно на качеството на живот, т.е. диспареуния и вагинална сухота. Във всички случаи трябва да се извърши внимателна преценка на рисковете и ползите най-малко веднъж годишно, като се вземат предвид и други симптоми на менопаузата, ефектите върху тъканите на матката и гърдата, тромбоемболични и мозъчносъдови рискове. Оспемифен трябва да се приема дотогава, докато ползата надвишава риска.

Ендометриални находки

В клинични проучвания се наблюдава средно увеличение от 0,8 mm в дебелината на ендометриума след 12 месеца (както е оценено от определената в протокола ехография) и не се наблюдава увеличение на вагиналното кървене или зацапване в групата, лекувана с оспемифен, в сравнение с групата, приемаща плацебо. Ако кървене или зацапване се появи при лечението или продължава след прекратяване на лечението, това винаги трябва да бъде изследвано, което може да включва ендометриална биопсия, за да се изключи злокачествено заболяване на ендометриума. Честотата на хиперплазия на ендометриума е 0,3% (1 случай от 317 биопсии) 1 година след лечение с горна граница на 95% доверителен интервал 1,74% (вж. точка 5.1). При жени след менопауза, които са получавали лечение с оспемифен за период до 1 година, доброкачествени ендометриални полипи се съобщават при 0,4% в сравнение с 0,2% при жени, приемали плацебо.

Венозни тромбоемболични събития (ВТЕ)

Рискът от развитие на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) се увеличава с други селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР). Рискът от ВТЕ, свързан с оспемифен, не може да се изключи. Общоприетите рискови фактори за ВТЕ включват напреднала възраст, фамилна анамнеза, тежко затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и системен лупус еритематозес (СЛЕ). Рискът от ВТЕ е временно повишен при продължително обездвижване, голяма травма или голяма операция. Оспемифен трябва да се преустанови най-малко 4 до 6 седмици преди и по време на продължително обездвижване (напр. възстановяване след

хирургична интервенция, продължителна почивка на легло). Лечението трябва да се възобнови, само след като пациентката отново стане мобилна.

Ако възникне ВТЕ след започване на лечението, то трябва да се преустанови. Пациентките трябва да бъдат съветвани да се свържат със своя лекар веднага, когато изпитат потенциален тромбоемболичен симптом (напр. болезнен оток на крака, внезапна болка в гърдите, диспнея).

Мозъчносъдови събития

Рискът от мозъчносъдови събития е евентуално увеличен при други СМЕР. Рискът от мозъчносъдови събития, свързан с оспемифен, не може да се изключи. Това трябва да се има предвид, когато се предписва оспемифен на жени в постменопауза с анамнеза за инсулт или други значими рискови фактори за инсулт.

Съществуваща вече гинекологична патология, различна от признаците на вагинална атрофия

Налице са ограничени данни от клинични проучвания за използването на оспемифен при пациентки с други гинекологични заболявания. Препоръчва се всяка допълнителна патология да бъде изследвана и да се лекува по подходящ начин преди започване на оспемифен.

Рак на гърдата

Оспемифен не е официално проучван при жени с анамнеза за рак на гърдата. Липсват данни от съпътстващата му употреба с лекарствени продукти, използвани при лечението на ранен или напреднал стадий на рак на гърдата. Следователно оспемифен трябва да се използва за лечение на VVA само след като лечението на рака на гърдата, включително адювантна терапия, е завършено.

Горещи вълни

Оспемифен може да увеличи честотата на горещите вълни и не е ефективен при намаляване на горещи вълни, свързани с недостиг на естроген. При някои асимптомни пациентки горещи вълни могат да възникнат при започване на лечението. Около 1% от пациентките са преустановили клиничната програма фаза 2/3 поради горещи вълни.

Едновременно приложение с флуконазол

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на оспемифен с флуконазол (вж. точка 4.5). Ако е необходимо, поради нарушена поносимост, приемът на оспемифен трябва да се прекрати, докато трае лечението с флуконазол.

Съдържание на лактоза

Senshio съдържа лактоза. Пациентки с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Съдържание на натрий

Senshio съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху оспемифен

Флуконазол, умерен CYP3A/умерен CYP2C9/силен CYP2C19 инхибитор, увеличава площта под кривата концентрация-време (AUC) на оспемифен 2,7 пъти. Тези резултати предполагат, че може да се очаква едновременното приложение на оспемифен с всеки лекарствен продукт, който инхибира активността на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол), да увеличи експозицията на оспемифен по подобен начин. По тази причина се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на флуконазол с оспемифен. В случай на нарушена толерантност към оспемифен, приемът на оспемифен трябва да се спре, докато трае лечението с флуконазол.

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на Р-гликопротеин, увеличава AUC на оспемифен 1,4 пъти. Това увеличение не се счита за клинично значимо предвид присъщата фармакокинетична вариабилност на оспемифен. Следователно няма причина да се очаква, че силни инхибитори на CYP3A4 биха предизвикали клинично значима промяна в експозицията на оспемифен. Едновременното приложение на оспемифен със силни/умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва при пациенти, за които е известно или се подозира, че са CYP2C9 бавни метаболитизатори въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/опит с други CYP2C9 субстрати.

Рифампицин, силен индуктор на ензима CYP3A/CYP2C9, намалява AUC на оспемифен с 58%. Следователно може да се очаква едновременното приложение на оспемифен със силни ензимни индуктори като карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион и рифабутин, да намали експозицията на оспемифен, което може да понижи клиничния ефект.

Инхибирането на UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 или UGT1A8 може потенциално да засегне глюкуронирането на оспемифен и/или 4-хидроксиоспемифен.

При здрави участници абсорбцията на оспемифен не се засяга от едновременното приложение на перорален омепразол, лекарствен продукт, който повишава стомашното рН.

Ефекти на оспемифен върху други лекарствени продукти

Проучвания за взаимодействия са проведени със субстрати сонди за CYP2C9 (варфарин), CYP3A4 (мидазолам), CYP2C19 и CYP3A4 (омепразол), и CYP2B6 (бупропион). Оспемифен не предизвиква клинично значима промяна при експозиция на субстратите, което показва, че оспемифен не засяга активността на тези ензими *in vivo* в клинично значима степен.

Оспемифен и основният му метаболит 4-хидроксиоспемифен инхибира транспортера на органични катиони (ОСТ)1 *in vitro* в клинично значими концентрации. По тази причина оспемифен може да повиши концентрациите на лекарствени продукти, които са субстрати на ОСТ1 (напр. метформин, ацикловир, ганцикловир и оксалиплатин).

In vitro оспемифен и 4-хидроксиоспемифен инхибират глюкуронирането основно чрез UGT1A3 и UGT1A9 в клинично значими концентрации. Може да бъде засегната фармакокинетиката на лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез UGT1A3 и UGT1A9, когато се прилагат едновременно с оспемифен, затова едновременното приложение трябва да се извършва с повишено внимание.

Безопасността на използване на оспемифен едновременно с естрогени или други СМЕР, като тамоксифен, торемифен, ралоксифен и базедоксифен, не е проучена и едновременната употреба не се препоръчва.

Благодарение на неговата липофилна природа и абсорбционни характеристики, взаимодействие между оспемифен и лекарствени продукти, като орлистат, не може да се изключи. Ето защо се препоръчва повишено внимание, когато оспемифен се комбинира с орлистат. Трябва да се направи клинично наблюдение за намаляване на ефикасността на оспемифен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Senshio е показан за употреба само при жени след менопауза и не трябва да се използва при жени с детероден потенциал. Ако по време на лечение с оспемифен настъпи бременност, приемът на оспемифен трябва веднага да се преустанови.

Липсват данни от употребата на оспемифен при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Senshio не трябва да се използва в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Senshio не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са горещи вълни (7,5%)

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органи класове по MedDRA и по честота. Честотата е дефинирана като много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органи класове по MedDRA	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Вулвовагинална кандидоза/гъбични инфекции	-
Нарушения на имунната система	-	Лекарствена свръхчувствителност ^б , Свръхчувствителност ^б , Подуване на езика
Нарушения на нервната система	Главоболие ^в	
Съдови нарушения	Горещи вълни ^г	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив (включително еритематозен обрив, генерализиран обрив)	Сърбеж Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Вагинално течение, Генитално течение, Вагинален кръвоизлив	Ендометриална хипертрофия ^а (дебелина на ендометриума чрез ехографско изследване)

^а Ендометриална хипертрофия е термин от речника MedRA, който представлява ехографски находки за дебелина на ендометриума.

^б Съобщени са реакции на свръхчувствителност, включително нежелани реакции, изброени в нарушенията на кожата и подкожната тъкан, подуване на езика, оток на фаринкса и стягане в гърлото.

^в Честотата на главоболието, обявена в таблицата, е изчислена от клинични проучвания Фаза 2/3, където честотата е сравнима между групите на 60 mg оспемифен (5,4%) и плацебо (5,9%).

^г Горещи вълни, включително хиперхидроза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Оспемифен е прилаган на пациентки в единични дози до 800 mg/ден и в многократни дози до 240 mg/ден в продължение на 7 дни и до 200 mg/ден за 12 седмици. Няма специфичен антидот на оспемифен. В случай на предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки въз основа на признаците и симптомите на пациентката.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и средства, повлияващи половата система, селективни модулатори на естрогенните рецептори; АТС код: G03XC05

Фармакодинамични ефекти

Оспемифен е нестероиден селективен модулатор на естрогенните рецептори.

Понижението в нивата на естроген, които се появяват след менопауза, води до VVA, характеризираща се с намалено съзряване на вагиналните епителни клетки, прогресивно намаляване на съдовете на вагиналните тъкани и намаляване на овлажняването. Съдържанието на гликоген във вагиналните епителни клетки също намалява, което води до намаляване на колонизацията с лактобацили и увеличаване на вагиналното рН. Тези промени водят до клинични признаци, които включват вагинална сухота, зачервяване, патехии, бледост и лющене на лигавицата. В допълнение тези промени могат да доведат до хронични симптоми, свързани с VVA, най-честите от които са вагинална сухота и диспареуния.

Биологичните действия на оспемифен са медиранни чрез свързване на оспемифен и главния му метаболит с естрогенните рецептори. Относителният принос на метаболита към фармакологичния ефект се оценява на около 40%. Това свързване води до активиране на някои естрогенни пътища (агонизъм) и блокада на други естрогенни пътища (антагонизъм). Профилът на биологична активност при хора се дължи предимно на основното съединение.

Неклинични находки показват, че оспемифен и главният му метаболит имат подобен на естрогена ефект във влагалището, като увеличават клетъчното съзряване и овлажняването на вагиналния епител. В млечната жлеза те имат предимно естроген-антагонистичен ефект. В костите оспемифен действа подобно на агонист. В матката оспемифен и главният му метаболит имат слаби частични ефекти на агонист/антагонист. Тези неклинични находки са в съответствие с констатациите от клинични проучвания, в които оспемифен демонстрира ползи

за вагиналната физиология, без очевидни подобни на естроген ефекти върху тъканта на гърдата (вж. подзаглавие „Клинична ефикасност и безопасност“).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност на оспемифен са определени основно от две многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания с продължителност 12 седмици (проучвания 15-50310 и 15-50821) и трето дългосрочно проучване за безопасност с продължителност 52 седмици (проучване 15-50718) при пациентки след менопауза с VVA. В тези проучвания общо 1 102 пациентки са получавали 60 mg оспемифен, а 787 пациентки са получавали плацебо.

В двете 12-седмични проучвания (проучвания 15-50310 и 15-50821) 739 пациентки са получавали оспемифен, а 724 пациентки са получавали плацебо. Всички пациентки са получили нехормонален вагинален лубрикант за употреба при необходимост. По тази причина ефектите по отношение на крайните точки за ефикасност в групата на лечение с оспемифен са в допълнение към тези, постигнати при използване само на лубрикант. Проучваната популация е била съставена от жени в добро общо здравословно състояние след менопауза на възраст между 41 и 80 години (средна възраст = 59 години), които на изходно ниво са имали $\leq 5,0\%$ повърхностни клетки във вагинална намазка, вагинално pH $> 5,0$ и за които се е изисквало да имат най-малко един умерен или тежък симптом на VVA, като пациентките е трябвало да изберат симптома, който е бил най-притесняващ (most bothersome. MBS). Има четири съставни първични крайни точки, за които е оценена промяната от изходното ниво: процент парабазални клетки и повърхностни клетки във вагинална намазка, вагинално pH и MBS на VVA (сухота или диспареуния).

Дългосрочното проучване (проучване 15-50718) е било 52-седмично, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за безопасност и ефикасност при 426 жени след менопауза с интактна матка. От 426-те пациентки, включени в проучването, 363 (85,2%) са били рандомизирани да получават веднъж дневно перорални дози оспемифен 60 mg, а 63 (14,8%) са били рандомизирани на плацебо. Средната възраст на участниците е 61,7 години в групата на оспемифен 60 mg и 62,9 години в групата на плацебо.

Клинична ефикасност

Физиологични отговори (обективни измерители)

Оспемифен (ОСП) е подобрил физиологичните промени след менопауза. В две отделни 12-седмични основни проучвания (проучвания 15-50310 и 15-50821) оспемифен се свързва със статистически значимо средно намаление спрямо изходното ниво на процента на парабазални клетки и вагинално pH и статистически значимо средно увеличение от изходното ниво на процента на повърхностни клетки в сравнение с плацебо ($p < 0,001$ за всеки параметър) в седмици 4 и 12. Това подобрение в обективните измерители (повърхностни и парабазални клетки, и pH) се запазва при лекувани с оспемифен жени в дългосрочно проучване до 52 седмици. Величината на ефекта е подобна в трите проучвания (проучвания 15-50310, 15-50821 и 15-50718).

Симптоми (субективни измерители)

Най-притесняващият симптом (MBS) е оценен на изходно ниво, в седмици 4 и 12 със скор за тежест както следва: Липсва=0, Лек=1, Умерен=2, Тежък=3. Таблица 2 показва средната промяна в скор за тежест на MBS след 12 седмици със свързаното статистическо изследване за разликата спрямо плацебо за проучвания 15-50310 и 15-50821.

Таблица 2: Първичен анализ за ефикасност - промяна от изходното ниво до 12-та седмица на най-притесняващ симптом (ITT, LOCF)

Проучване	Сухота			Диспареуния		
	60 mg OSP	Плацебо	Р-стойност (P)	60 mg OSP	Плацебо	Р-стойност (P)
Проучване 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Проучване 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Таблица 3 показва процента пациентки, които съобщават за промени в MBS в 12-та седмица.

„Подобрение“ се определя като намаление в скората за тежест с 1 или повече.

„Облекчение“ се определя като липса на или само леки симптоми в 12-та седмица.

„Значително подобрение“ е ограничено до пациентки, които са имали умерени или тежки MBS в началото и наблюдаваните промени са от „тежък“ на „лек“ или от „умерен“ на „липсващ“.

Таблица 3. Процент пациентки с подобрение, облекчение или значително подобрение на MBS след 12 седмици на оспемифен спрямо плацебо (ITT, LOCF)

	Подобрение		Облекчение		Значително подобрение	
	60 mg OSP	Плацебо	60 mg OSP	Плацебо	60 mg OSP	Плацебо
Проучване 15-50310 Сухота	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Проучване 15-50821 Сухота	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Проучване 15-50310 Диспареуния	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Проучване 15-50821 Диспареуния	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

И в двете проучвания се наблюдава тенденция за подобряване на MBS от изходното ниво до седмица 4 в полза на оспемифен в сравнение с плацебо, въпреки че разликата не е статистически значима.

Клинична безопасност

При всички плацебо контролирани клинични проучвания на оспемифен дълбока венозна тромбоза е възникнала при честота приблизително 3,65 случая на 1 000 пациентогодини при 60 mg оспемифен (95% доверителен интервал от 0,44 до 13,19) спрямо 3,66 случая на 1 000 пациентогодини за плацебо (95% доверителен интервал от 0,09 до 20,41; относителният риск е 1,0).

Безопасността по отношение на ендометриума при жени е оценена на изходно ниво и седмица 12 в две 12-седмични проучвания фаза 3 (проучвания 15-50310 и 15-50821: оспемифен, n=302; плацебо, n=301). За пациентките, завършили продължението на проучване 15-50310 (оспемифен, n=41; плацебо, n=18) и за пациентките в дългосрочното, 52-седмично проучване за безопасност (проучване 15-50718: оспемифен, n=276; плацебо, n=46), безопасността по отношение на ендометриума е оценена чрез ендометриална биопсия на изходно ниво и след

12 месеца. Общо на 317 пациентки на оспемифен и 64 пациентки на плацебо е направена биопсия на изходно ниво и на седмица 52. Няма съобщения за случаи на хиперплазия на ендометриума в никоя от времените точки.

Една пациентка (0,3%) е развила хиперплазия на ендометриума в групата на оспемифен (обикновена хиперплазия, без атипизъм) 88 дни след последната доза от изпитваното лекарство. Нито една от пациентките в двете групи не е развила ендометриален рак или рак на гърдата по време на проучванията. Във всички плацебо контролирани клинични проучвания не е имало значителна разлика в нежеланите реакции, свързани с гърдите, между оспемифен и плацебо. Честотата на абнормни, но не клинично значими, находки при палпация на гърдата и мамография намаляват в популацията на оспемифен 60 mg по време на 1-годишно проучване (проучване 15-50718) съответно от 1,6% до 0,6% и от 11,8% до 8,1%. За разлика от това абнормните находки без клинична значимост при мамография са се увеличили в популацията на плацебо от 6,5% на 8,3%. Не са намерени абнормни находки при палпация на гърдата в групата на плацебо на изходно или в края на проучването.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с оспемифен във всички подгрупи на педиатричната популация при VVA (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оспемифен се абсорбира бързо след перорално приложение, с T_{max} от около 3 – 4 часа след прием след хранене. Абсолютната бионаличност на оспемифен не е установена. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-24hr} на оспемифен са съответно 785 ng/ml и 5 448 ng•hr/ml след многократно прилагане на оспемифен 60 mg веднъж дневно след хранене.

Когато оспемифен се приема с богата на мазнини храна, C_{max} и AUC са съответно 2,5 и 1,9 пъти по-високи, с по-ниска вариабилност спрямо прием на гладно. Бедна на мазнини храна води до приблизително двукратно повишаване на експозицията на оспемифен, а богатата на мазнини храна води до приблизително трикратно повишаване на експозицията на оспемифен в две проучвания за ефекта на храната с таблетни форми, различни по състав от продукта на пазара. Препоръчва се оспемифен да се приема с храна по едно и също време всеки ден.

Разпределение

Оспемифен и 4-хидроксиоспемифен са (и двата > 99%) свързани във висока степен със серумните протеини. Разделението плазма/кръвни клетки на [^{14}C]-оспемифен (< 3%) и [^{14}C]-4-хидроксиоспемифен (< 2%) е ниско. Привидният обем на разпределение е 448 l.

Биотрансформация

Оспемифен и основният му метаболит 4-хидроксиоспемифен се метаболизират по няколко метаболитни пътя, като основните участващи ензими са UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 и UGT1A8, както и CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19. Основният метаболит, 4-хидроксиоспемифен, показва елиминиране, ограничено от скоростта на образуването му (с $t_{1/2}$, подобен на основното съединение) при проучване за баланс на масите при човека. Основният радиоактивен компонент в плазмата и фекалиите е оспемифен, а главният метаболит е 4-хидроксиоспемифен. Оспемифен и 4-хидроксиоспемифен възлизат съответно на около 20% и 14% от общата радиоактивност в серума. Привидният общ телесен клирънс е 9,16 l/час, като се използва популационен подход.

In vitro оспемифен и 4-хидроксиоспемифен не инхибират и не индуцират активността на ензимите CYP450 при клинично значими концентрации. *In vitro* оспемифен и 4-хидроксиоспемифен инхибират глюкуронирането чрез UGT1A3 и UGT1A9 в клинично значими концентрации. В *in vitro* проучвания оспемифен е слаб инхибитор на CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 и CYP2D6. Освен това *in vitro* проучвания са показали, че оспемифен е слаб индуктор на CYP3A4 и CYP2B6. В *in vitro* проучвания оспемифен и 4-хидроксиоспемифен не инхибират Р-гликопротеина (Р-рр), протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), полипептид, транспортиращ органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, транспортер на органични аниони (OAT)1, OAT3 или транспортери експортна помпа за жлъчни соли (BSEP) в клинично значими концентрации. Не е известно дали оспемифен е субстрат за BCRP в червата. Затова трябва да се внимава, ако оспемифен се прилага с инхибитор на BCRP.

Елиминиране

Привидният терминален полуживот на оспемифен при жени след менопауза е приблизително 25 часа. След перорално приложение на [³-H]-оспемифен на гладно, приблизително 75% и 7% от дозата се екскретира съответно в изпражненията и урината. По-малко от 0,2% от дозата на оспемифен се екскретира непроменена в урината. След еднократно перорално приложение на 60 mg оспемифен след хранене 17,9%, 10,0% и 1,4% от приетата доза се екскретират в изпражненията съответно като оспемифен, 4-хидроксиоспемифен и 4'-хидроксиоспемифен. Съдбата на останалото количество е неизвестна, но може да бъде обяснена с образуването на глюкуронидни метаболити.

Линейност/нелинейност

Оспемифен показва линейна фармакокинетика при прием след хранене в рамките на дозовия диапазон от 60 mg до 240 mg.

Специални популации

Възраст

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на оспемифен в проучения възрастов диапазон (40-80 години). Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки в старческа възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетични проучвания с оспемифен не са провеждани в педиатричната популация.

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране, по-малко от 0,2% от дозата на оспемифен се екскретира непроменена в урината. При пациентки с тежка степен на бъбречно увреждане експозицията на оспемифен е повишена с около 20% в сравнение със съответстващи здрави участници. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между пациентки с тежка степен на бъбречно увреждане и здрави участници. Тази разлика не се счита за клинично значима и не се налага корекция на дозата при пациентки с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Оспемифен се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на оспемифен е само леко засегната от лека и умерена степен на чернодробно увреждане (5-9 по Child Pugh) в сравнение със съответстващи здрави контроли. При пациентки с умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на оспемифен и 4-хидроксиоспемифен е приблизително 30% и 70% по-висока. Тези промени във фармакокинетиката на оспемифен при умерена степен на чернодробно увреждане не се считат за клинично значими, като се имат предвид присъщите фармакокинетични вариации на оспемифен. Не е необходима корекция на дозата при пациентки с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на

оспемифен не е проучвана при пациентки с тежка степен на чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh >9).

Пол

Senshio е показан за употреба само при жени след менопауза.

Раса

Фармакокинетичните различия поради расова принадлежност са били проучени при 1 091 жени след менопауза, в това число 93,1% бели, 3,9% чернокожи, 1,8% азиатки и 1,1% други в проучвания на VVA. Няма забележими разлики в плазмените концентрации на оспемифен между тези групи; влиянието на расата обаче не може да бъде категорично определено.

Бавни метаболизатори на CYP2C9

CYP2C9 и CYP3A4 участват в метаболизма на оспемифен. Едновременното приложение на кетоназол, мощен инхибитор на CYP3A4, повишава AUC на оспемифен 1,4 пъти. При бавни метаболизатори на CYP2C9 едновременното приложение на инхибитори на CYP3A4 може да повиши в по-голяма степен системната концентрация на оспемифен. Поради това едновременното приложение на оспемифен със силни/умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва при пациенти, за които е известно или се подозира, че са бавни метаболизатори на CYP2C9 въз основа на определяне на генотипа или анамнеза/опит с други CYP2C9 субстрати.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при мишки, плъхове, кучета и дългопашати макаци основните таргетни органи за токсичност са яйчниците, матката и черният дроб. Свързаните с оспемифен промени включват фоликулни кисти на яйчника, атрофия на ендометриалната строма и хипертрофия/хиперплазия на ендометриума, които са в съответствие с фармакологичното действие на оспемифен в интактно животно с нормален цикъл. В черния дроб се наблюдава хипертрофия или повишено складиране на гликоген в хепатоцитите, повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и алкалната фосфатаза (ALP). Като цяло тези находки са характерни при индуциране на CYP изоензимите и се считат като адаптивни отговори без никакви хистопатологични признаци на увреждане на черния дроб. Не са установени промени в кръвните биохимични параметри, като например ALT или ALP, при жени в постменопауза, лекувани с оспемифен в клинични проучвания. Взети заедно, промените в черния дроб, наблюдавани при експериментални животни в проучвания за токсичност при многократно прилагане, се считат като адаптивни промени, дължащи се на ензимно индуциране и предвид липсата на каквито и да било клинични признаци е малко вероятно да представляват опасност за хората.

Оспемифен не е мутагенен или кластогенен при оценка със стандартния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове.

В едно 2-годишно проучване за канцерогенност при женски мишки, оспемифен е причинил свързано с лечението повишение на неопластичните находки в надбъбречните жлези и яйчниците. Системната експозиция (AUC) при приложените дози е 2,1, 4,0 и 4,7 пъти AUC при жени след менопауза, на които са прилагани 60 mg/ден. В надбъбречните жлези е наблюдавана повишава честота на субкапсулно клетъчни и адренокортикални тумори при животни, на които е прилагана висока доза. В яйчниците се повишава честотата на стромални тумори от половите върви, тубуло-стромални тумори, гранулозноклетъчни тумори и лутеоми във всички групи на лечение.

В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове е документирано явно увеличаване на предимно доброкачествени тумори на тимуса при всички дозови нива на оспемифен. Този ефект вероятно се дължи и на антиестрогенния ефект на оспемифен в целевата тъкан, който отслабва процеса на физиологична инволюция на тимуса (атрофия), индуциран от естрогените, чиято секреция започва по време на пубертета. При всички дозови нива на оспемифен е документирано, че в черния дроб честотата на доброкачествени и злокачествени

хепатоцелуларни тумори се повишава. Системната експозиция (AUC) при приложените дози е 0,3, 1,0 и 1,2 пъти AUC при жени след менопауза, на които са прилагани 60 mg/ден.

Като цяло се смята, че развитието на тумори в тези проучвания е резултат от специфичните хормонални механизми при гризачите, когато се третират по време на техния репродуктивен живот; тези находки вероятно няма да имат клинично значение при жени след менопауза.

Оспемифен не е тератогенен при плъхове или зайци. В проучване по отношение на репродукцията на две поколения във връзка с пре- и постнаталното развитие, оспемифен е индуцирал увеличена постимплантационна загуба, увеличен брой на мъртвородени малки, както и повишена честота на постнатална смърт на малките в поколение F1. В майчиното поколение F0 се наблюдава значително удължена бременност. Въпреки това всички експозиции са далеч под планираната експозиция при хора. Наблюдаваните ефекти по отношение на репродукцията се считат за свързани с действието на оспемифен върху естрогенните рецептори. Не са провеждани проучвания за фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден (E 551)
Магнезиев стеарат (E 578)
Манитол (E 421)
Микрокристална целулоза (E 460)
Повидон (E 1201)
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Натриев нишестен гликолат (тип А)

Филмово покритие

Хипромелоза (E 464)
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E 171)
Триацетин (E 1518)
Макрогол (E 1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVdC-алуминий

Опаковки от 7, 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорни за освобождаване на партидите

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senshio 60 mg филмирани таблетки
оспемифен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg оспемифен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/978/001 7 филмирани таблетки
EU/1/14/978/002 28 филмирани таблетки
EU/1/14/978/003 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Senshio

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Senshio 60 mg таблетки
оспемифен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shionogi

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Senshio 60 mg филмирани таблетки оспемифен (ospemifene)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Senshio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Senshio
3. Как да приемате Senshio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Senshio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Senshio и за какво се използва

Senshio съдържа активното вещество оспемифен. Оспемифен принадлежи към група лекарства, които не съдържат хормони, наречени селективни модулатори на естрогенните рецептори (СМЕР).

Senshio се използва за лечение на жени с умерени до тежки постменопаузални симптоми във и извън влагалището като сърбеж, сухота, парене и болка по време на секс (диспареуния). Това е познато като вулвовагинална атрофия. Дължи се на понижаване на нивата на женския полов хормон естроген в организма. Когато това се случи, вагиналните стени могат да станат по-тънки. Това се случва по естествен път след менопауза (постменопауза).

Senshio действа по начин, подобен на някои от полезните ефекти на естрогена, което помага за подобряване на тези симптоми и основните причини за вулвовагинална атрофия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Senshio

Не приемайте Senshio

- ако сте алергични към оспемифен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или някога сте имали кръвен съсирек във вена (тромбоза), например в краката (дълбока венозна тромбоза), белите дробове (белодробна емболия) или очите (тромбоза на ретината).
- ако имате необяснимо вагинално кървене.
- Ако Вашият лекар смята, че може да имате рак на гърдата, или се лекувате за рак на гърдата.
- Ако Вашият лекар мисли, че може да имате или се лекувате за рак, който е чувствителен към естрогени, като например рак на матката.
- Ако имате прекалено удебеляване на лигавицата на матката, като хиперплазия на ендометриума.

Предупреждения и предпазни мерки

След като сте започнали лечението със Senshio трябва да посещавате Вашия лекар за редовни прегледи (поне веднъж годишно). По време на тези прегледи обсъдете с Вашия лекар ползите и рисковете от продължаване на лечението със Senshio.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Senshio, ако някое от следните се отнася за Вас.

- Някой от Вашите близки роднини някога е имал кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган.
- Вие сте с голямо наднормено тегло (BMI >30 kg/m²).
- Страдате от автоимунно заболяване, наречено системен лупус еритематозес (СЛЕ).
- Имали сте инсулт (мозъчносъдов инцидент) или ако Вашият лекар Ви е казал, че сте изложена на висок риск от такъв.
- Страдате от гинекологично заболяване, различно от вулвовагинална атрофия.
- Имали сте рак на гърдата.

Докато приемате Senshio:

- ако не сте в състояние да ходите продължително или седите продължително в една и съща поза поради голяма операция, травма или болест, това може да попречи на добрата циркулация на кръвта и може временно да увеличи риска от образуването на кръвни съсиреци. Поради това трябва да говорите с Вашия лекар незабавно. Вашият лекар може да препоръча да спрете лечението най-малко 4 до 6 седмици преди голяма операция или по време на дълъг период на залежаване например при нараняване или заболяване. Лечението с Senshio може да се поднови веднага след като възвърнете подвижността си и след консултация с Вашия лекар.
- ако получите някакво вагинално кървене докато приемате Senshio или скоро след като сте спряла да го приемате, **трябва да говорите с Вашия лекар.**
- ако получите признаци на кръвен съсирек, като болезнено подуване и зачервяване на краката, внезапна болка в гърдите, затруднено дишане или инсулт докато приемате Senshio, **спрете приема на Senshio и веднага посетете Вашия лекар.**

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши. Това лекарство е предназначено за употреба само при жени след менопауза.

Други лекарства и Senshio

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Senshio с никое от тези лекарства:

- естрогени
- всяко друго лекарство, принадлежащо към групата, наречена селективни модулатори на естрогенните рецептори, като тамоксифен, торемифен, базедоксифен и ралоксифен.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Senshio с:

- флуконазол (лекарство за перорално приложение, използвано за лечение на гъбични инфекции), тъй като това може да увеличи количеството на оспемифен в кръвта. Вашият лекар може да спре лечението Ви със Senshio, докато приемате флуконазол.
- всяко от следните лекарства, които могат да доведат до намален ефект на Senshio:
 - Рифампицин и рифабутин, често използвани за лечение на туберкулоза
 - Карбамазепин и фенитоин, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти)
 - Жълт кантарион, билково лекарство, понякога използвано за лечение на депресия.
 - Орлистат, понякога използван за лечение на затлъстяване.
- всяко от следните лекарства, тъй като концентрациите им може да се увеличат по време на приема на Senshio:
 - Метформин, използван за лечение на диабет тип II.
 - Ацикловир, използван за лечение на херпес на устата и генитален херпес.
 - Ганцикловир, използван за лечение на инфекции, причинени от вирус, наречен цитомегаловирус.
 - Оксалиплатин, противораково лекарство за напреднал (метастазирал) рак на дебелото черво или ректума.

Бременност, кърмене и фертилитет

Senshio е предназначен за употреба само при жени след менопауза. Той не трябва да се приема от жени, които са бременни, които все още са способни да забременеят или които кърмят. Това се налага поради факта, че липсват данни от употребата на Senshio при бременни жени, жени преди менопауза или жени, които кърмят.

Трябва да кажете незабавно Вашия лекар, ако забременеете докато приемате Senshio.

Лечението трябва да се спре веднага.

Шофиране и работа с машини

Senshio не повлиява или повлиява в много малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Senshio съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Senshio съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Senshio

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно, приемана перорално по едно и също време всеки ден. Senshio трябва да се приема с храна. Таблетките трябва да се гълтат цели с храна.

Senshio трябва да се приема всеки ден в продължение на толкова време, колкото Ви каже Вашият лекар.

Пациентки с чернодробно заболяване

Това лекарство не се препоръчва, ако имате силно понижена чернодробна функция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Senshio

Ако сте приели повече таблетки, отколкото трябва, информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Senshio

Ако сте пропуснали да приемете таблетка, трябва да вземете пропуснатата таблетка (с храна) веднага след като си спомните в рамките на същия ден. Не вземайте две таблетки в един ден, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Senshio

Няма да имате полза от ефектите на Senshio, ако спрете да го приемате без да сте разговаряли с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви обясни последствията от спиране на лечението и също така ще обсъди и други възможности за лечение с Вас.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на половите органи, причинена от гъбички (кандидоза)
- горещи вълни (включително прекомерно изпотяване)
- мускулни крампи
- вагинално или генитално течение
- обрив
- главоболие
- вагинално кървене

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- удебеляване на вътрешния слой на матката (ендометриума), установено при ултразвуково сканиране (ендометриална хипертрофия).
- алергична реакция. Симптомите на алергична реакция могат да включват обрив, сърбеж по кожата, надигнати участъци на кожата (уртикария), подуване на езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Senshio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Senshio

- Активното вещество е оспемифен. Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg оспемифен.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: колоиден силициев диоксид (E 551), магнезиев стеарат (E 578), манитол (E 421), микрокристална целулоза (E 460), повидон (E 1201), прежелатинизирано нишесте (царевично), натриев нишестен гликолат (тип А) (вижте точка 2 „Senshio съдържа натрий“).
 - Филмово покритие: хипромелоза (E 464), лактоза монохидрат (вижте точка „Senshio съдържа лактоза“), титанов диоксид (E 171), триацетин (E 1518), полиетиленгликол (E 1521).

Как изглежда Senshio и какво съдържа опаковката

Senshio 60 mg филмирани таблетки (таблетки) са овални двойноизпъкнали, бели до почти бели филмирани таблетки (около 12 mm дълги и 6,45 mm широки) с вдлъбнато релефно означение „60“ от едната страна. Те са опаковани в блистери и се предлагат в опаковки по 7, 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Нидерландия

Производител

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS,

LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V.

Tel/Tel./Тел./Tlf./Tél/Puh/Sími/Τηλ:

+ 31 (0)20 703 8327

contact@shionogi.eu

DE

Shionogi GmbH

Tel: +49 (0) 30 2062980 66

kontakt@shionogi.eu

ES

Shionogi SLU

Tel: +34 911 239 258

contacta@shionogi.eu

IT

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@shionogi.eu

PT

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

FR

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.