

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Senshio 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg ospemifenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,82 mg laktózy ve formě monohydrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné oboustranně vypouklé bílé nebo téměř bílé potahované tablety o rozměrech 12 mm x 6,45 mm, s vyraženým „60“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Senshio je indikován k léčbě středně závažné až závažné symptomatické vulvární a vaginální atrofie (VVA) u žen po menopauze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 60mg tableta jedenkrát denně s jídlem, užívaná ve stejnou dobu každý den.

Jestliže je vynechána dávka, je třeba ji užít s jídlem, jakmile si pacientka vzpomene. Ve stejném dnu nemá být užita dvojitá dávka.

Starší pacientky

U pacientek ve věku nad 65 let není úprava dávkování potřebná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování potřebná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování potřebná. Ospemifen nebyl studován u pacientek s těžkou poruchou funkce jater, proto se užívání přípravku Senshio u těchto pacientek nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití ospemifenu u pediatrické populace v indikaci léčby středně závažné až závažné symptomatické VVA u žen po menopauze není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Jedna tableta se polyká celá jednou denně s jídlem a užívá se každý den ve stejnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní žilní tromboembolické příhody (VTE) nebo anamnéza prodělaných žilních tromboembolických příhod, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a trombózy retinální žíly.
- Nevysvětlené vaginální krvácení.
- Pacientky se suspektním karcinomem prsu nebo pacientky postupující aktivní léčbu (včetně adjuvantní terapie) karcinomu prsu (viz bod 4.4).
- Předpokládané nebo aktivní hormonálně dependentní malignity (např. karcinom endometria).
- Pacientky se známkami nebo příznaky endometriální hyperplazie; bezpečnost u této skupiny patientek nebyla studována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

K léčbě vulvární a vaginální atrofie je třeba zahájit užívání ospemifenu pouze pro příznaky, které negativně ovlivňují kvalitu života, např. dyspareunie a vaginální suchost. Ve všech případech je třeba alespoň jednou ročně pečlivě zvážit rizika a výhody, s přihlédnutím k dalším příznakům menopauzy, účinky na tkáň dělohy a prsou, tromboembolická a kardiovaskulární rizika. Ospemifen má být užíván pouze tehdy, kdy přínos převažuje rizika.

Nálezy na endometriu

V klinických studiích bylo pozorováno průměrné zvýšení tloušťky endometria o 0,8 mm po 12 měsících (na základě ultrasonografického vyšetření specifikovaného protokolem) a nedošlo ke zvýšení vaginálního krvácení či špinění ve skupině užívající ospemifen v porovnání se skupinou užívající placebo. Jestliže při terapii dojde ke krvácení nebo špinění nebo pokračuje po vysazení léčby, je nutno to vždy patřičně prozkoumat, což může zahrnovat biopsii endometria, aby byla vyloučena malignita endometria. Výskyt endometriální hyperplazie byl 0,3 % (1 případ z 317 biopsií) po jednom roce léčby, přičemž horní mez intervalu spolehlivosti 95 % byla 1,74 % (viz bod 5.1). U žen po menopauze, které užívaly ospemifen po dobu do 1 roku, byly hlášeny benigní endometriální polypy u 0,4 % žen oproti 0,2 % žen, které užívaly placebo.

Žilní tromboembolické příhody (VTE)

Riziko VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie) je zvýšeno u dalších selektivních modulátorů estrogenních receptorů (SERM). Riziko VTE spojené s ospemifemem nelze vyloučit. Obecně uznávanými rizikovými faktory pro VTE jsou pokročilý věk, rodinná anamnéza, obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) a systémový lupus erythematosus (SLE). Riziko VTE je přechodně zvýšeno při dlouhodobé imobilizaci, těžkém zranění nebo rozsáhlém chirurgickém zákroku. Ospemifen je třeba vysadit nejméně 4 až 6 týdnů před dlouhodobou imobilizací a v jejím průběhu (např. rekonvalescence po chirurgickém zákroku, dlouhodobý pobyt na lůžku). Terapii lze obnovit až po mobilizaci pacientky.

Jestliže dojde po zahájení terapie ke vzniku VTE, je třeba léčbu přerušit. Pacientkám je třeba doporučit, aby okamžitě kontaktovaly svého lékaře, když pocítí potenciální tromboembolický příznak (např. bolestivý otok nohy, náhlou bolest na hrudi, dušnost).

Cerebrovaskulární příhody

Riziko cerebrovaskulárních příhod je potenciálně zvýšené v souvislosti s ostatními SERM. Riziko cerebrovaskulárních příhod spojených s ospemifemem nelze vyloučit. Je třeba to brát v úvahu při

předepisování ospemifenu ženám po menopauze s anamnézou cévní mozkové příhody nebo jinými významnými rizikovými faktory cévní mozkové příhody.

Preexistující gynekologická patologie jiná než známky vaginální atrofie

O užívání ospemifenu pacientkami s jinými gynekologickými stavy existují pouze omezené údaje z klinických studií. Doporučuje se, aby byly veškeré další patologie patřičně vyšetřeny a léčeny před zahájením léčby ospemifenem.

Karcinom prsu

Ospemifen nebyl formálně studován u patientek s anamnézou karcinomu prsu. Nejsou k dispozici žádné údaje o jeho konkomitantním užívání s léčivými přípravky používanými k léčbě časného nebo pokročilého karcinomu prsu. Proto je třeba ospemifen používat k léčbě VVA až po dokončení léčby karcinomu prsu, včetně adjuvantní terapie.

Návaly horka

Ospemifen může zvyšovat incidenci návalů horka a není účinný ve snižování návalů horka ve spojení s deficiencí estrogenů. U některých asymptomatických patientek může dojít k návalům horka na začátku terapie. Asi 1 % subjektů ukončilo účast ve fázi 2/3 klinického programu z důvodu návalů horka.

Současné podávání s flukonazolem

Doporučuje se opatrnost při současném podávání ospemifenu s flukonazolem (viz bod 4.5). V případě potřeby vzhledem k porušené toleranci je třeba ospemifen vysadit po dobu léčby flukonazolem.

Obsah laktózy

Přípravek Senshio obsahuje laktózu. Patientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Obsah sodíku

Přípravek Senshio obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na ospemifen

Flukonazol, středně silný inhibitor CYP3A a CYP2C9 a silný inhibitor CYP2C19, zvýšil plochu pod křivkou (AUC) ospemifenu 2,7krát. Tyto výsledky naznačují, že při současném podávání ospemifenu s léčivým přípravkem inhibujícím aktivitu CYP3A4 i CYP2C9 (např. flukonazolu) lze podobným způsobem očekávat zvýšenou expozici ospemifenu. Proto se doporučuje postupovat s opatrností při současném podávání ospemifenu s flukonazolem. V případě zhoršené tolerance ospemifenu je třeba ospemifen na dobu trvání léčby flukonazolem vysadit.

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor P-glykoproteinu, zvýšil AUC ospemifenu 1,4krát. Toto zvýšení není považováno za klinicky významné vzhledem k vlastní farmakokinetické variabilitě ospemifenu. Není proto žádný důvod k předpokladu, že by silné inhibitory CYP3A4 mohly způsobit významnou změnu v expozici ospemifenu. Souběžnému podávání ospemifenu se silnými či středně silnými inhibitory CYP3A4 je třeba se vyhnout u patientek, o kterých je na základě genotypizace nebo předchozí anamnézy či zkušeností s jinými substráty CYP2C9 známo nebo u nich existuje podezření, že jsou pomalými metabolizátory CYP2C9.

Rifampicin, silný induktor enzymu CYP3A / CYP2C9, snížil AUC ospemifenu o 58 %. Proto lze očekávat, že současné podávání ospemifenu se silnými enzymovými induktory jako je karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná a rifabutin bude snižovat expozici ospemifenu, což může snižovat klinický účinek.

Inhibitory UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 nebo UGT1A8 může potenciálně ovlivnit glukuronidaci ospemifenu a/nebo 4-hydroxyospemifenu.

U zdravých subjektů není absorpce ospemifenu ovlivněna souběžným perorálním podáním omeprazolu, což je léčivo zvyšující gastrické pH.

Účinky ospemifenu na jiné léčivé přípravky

Byly provedeny studie interakcí se zkušebními substráty pro CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, CYP3A4 (omeprazol) a CYP2B6 (bupropion). Ospemifen nezpůsobil klinicky významnou změnu v expozici substrátům, což značí, že ospemifen nepůsobí na aktivity těchto enzymů *in vivo* v klinicky významném rozsahu.

Ospemifen a jeho hlavní metabolit 4-hydroxyospemifen inhiboval transportér organických kationtů (OCT)1 *in vitro* v klinicky relevantních koncentracích. Proto může ospemifen zvyšovat koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty OCT1 (např. metformin, acyklovir, gancyklovir a oxaliplatin).

In vitro ospemifen a 4-hydroxyospemifen inhibovaly glukuronidaci, a to zejména prostřednictvím UGT1A3 a UGT1A9 v klinicky relevantních koncentracích. Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizované zejména UGT1A3 a UGT1A9, může být ovlivněna, pokud jsou podávány současně s ospemifemem a současné podávání je proto zapotřebí provádět opatrně.

Bezpečnost užívání ospemifenu konkomitantně s estrogeny nebo jinými SERM, jako je například tamoxifen, toremifen, bazedoxifen a raloxifen nebyla studována a souběžné užívání se nedoporučuje.

Vzhledem k lipofilní povaze a charakteristikám absorpce nelze vyloučit interakce mezi ospemifemem a léčivými přípravky, jako je orlistat. Proto se doporučuje opatrnost při kombinaci ospemifenu s orlistatem. Je třeba provádět klinické monitorování poklesu účinnosti ospemifenu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Senshio je určen k použití pouze pro ženy po menopauze a nemají jej užívat ženy ve fertilním věku. Jestliže v průběhu léčby ospemifemem dojde k otěhotnění, je třeba ospemifen okamžitě vysadit.

Údaje z podávání ospemifenu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo.

Kojení

Přípravek Senshio se v období kojení nemá podávat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Senshio nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou návaly horka (7,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle preferovaných názvů tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle databáze MedDRA	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Vulvovaginální kandidóza / mykotické infekce	-
Poruchy imunitního systému	-	Léková hypersenzitivita ^b , Hypersenzitivita ^b , Otok jazyka
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^c	
Cévní poruchy	Návaly horka ^d	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka (včetně erytematózní vyrážky a generalizované vyrážky)	Pruritus Urtikarie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové spasmy	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální výtok, Výtok z genitálií, Vaginální krvácení	Endometriální hypertrofie ^a (sonografické stanovení tloušťky endometria)

^a Endometriální hypertrofie je termín ze slovníku MedDRA a představuje sonografické nálezy tloušťky endometria.

^b Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně nežádoucích účinků, uvedených pod poruchami kůže a subkutánní tkáň, otok jazyka, edém hltanu a zúžení hrdla.

^c Frekvence bolesti hlavy uvedená v tabulce je vypočítána z klinických studií fáze 2/3, kde byla frekvence srovnatelná ve skupině s 60 mg ospemifenu (5,4 %) a ve skupině s placebem (5,9 %).

^d Návaly horka zahrnující hyperhidrózu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ospemifen se podával subjektům v jedné dávce do 800 mg denně a v opakovaných dávkách do 240 mg/den po dobu 7 dní a do 200 mg/den po dobu 12 týdnů. Pro ospemifen neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování je třeba zavést všeobecná podpůrná opatření na základě známek a příznaků pacientky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, selektivní modulátory estrogenních receptorů, ATC kód: G03XC05

Farmakodynamické účinky

Ospemifen je nesteroidní selektivní modulátor estrogenních receptorů.

Snížené hladiny estrogenu, k nimž dochází po menopauze, vedou k VVA, charakterizované sníženým dozráváním vaginálních epitelových buněk, progresivním snížením vaskularity vaginálních tkání a sníženou lubrikací. Obsah glykogenu ve vaginálních epitelových buňkách se rovněž snižuje, což má za následek sníženou kolonizaci laktobakteriemi a zvýšení vaginálního pH. Tyto změny mají za následek klinické známky, zahrnující vaginální suchost, zčervenání, petechie, bledost a křehkost sliznice. Kromě toho mohou mít tyto změny za následek chronické příznaky spojené s VVA, z nichž nejčastější je vaginální suchost a dyspareunie.

Biologické působení ospemifenu je zprostředkováno vázáním ospemifenu a jeho hlavního metabolitu na estrogenní receptory. Relativní příspěvek metabolitu k farmakologickému účinku je odhadováno na přibližně 40 %. Toto vázání má za následek aktivaci některých estrogenových drah (agonismus) a blokádu jiných estrogenových drah (antagonismus). Profil biologické aktivity u lidí je způsoben především mateřskou sloučeninou.

Neklinické nálezy prokazují, že ospemifen a jeho hlavní metabolit mají ve vagině podobný účinek jako estrogen a zvyšuje buněčné zrání a mucifikaci vaginálního epitelu. V prsní žláze mají predominantně účinek jako antagonistu estrogenu. V kosti má ospemifen účinek jako agonistu. V děloze má ospemifen a jeho hlavní metabolit slabé parciální účinky jako agonista/antagonista. Tyto neklinické nálezy odpovídají nálezům z klinických studií, v nichž byly prokázány výhody ospemifenu pro vaginální fyziologii bez zjevných účinků estrogenového typu na prsní tkáň (viz podnadpis Klinická účinnost a bezpečnost).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost ospemifenu byla primárně určována ze dvou multicentrických, placebem kontrolovaných klinických studií v délce trvání 12 týdnů (klinické studie 15-50310 a 15-50821) a třetí klinické studie dlouhodobé bezpečnostní v délce trvání 52 týdnů (klinická studie 15-50718) u pacientek po menopauze s VVA. V těchto klinických studiích celkem 1 102 subjektů užívalo 60 mg ospemifenu a 787 subjektů užívalo placebo.

Ve dvou 12týdenních studiích (klinické studie 15-50310 a 15-50821) užívalo 739 pacientek ospemifen a 724 pacientek užívalo placebo. Všechny pacientky dostaly nehormonální vaginální lubrikant k použití podle potřeby; a proto účinky na koncové body účinnosti ve skupině užívající ospemifen byly navíc k těm, které byly dosaženy se samotným lubrikantem. Populace studie sestávala z obecně zdravých žen po menopauze ve věku od 41 do 80 let (průměrný věk = 59 let), které měly ve výchozím stavu $\leq 5,0$ % povrchových buněk ve vaginálním stěru, vaginální pH $> 5,0$ a bylo požadováno, aby měly alespoň jeden střední nebo závažný příznak VVA, přičemž bylo po pacientkách požadováno, aby určily, který příznak je pro ně nejnejpříjemnější (MBS). Existovaly čtyři přidružené primární koncové body, pro něž byla posuzována změna oproti výchozímu stavu: procentní podíl parabazálních buněk a povrchových buněk ve vaginálním stěru, vaginální pH a nejnejpříjemnější symptom (MBS) VVA (suchost nebo dyspareunie).

Dlouhodobá studie (klinická studie 15-50718) byla 52týdenní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie bezpečnosti a účinnosti na 426 ženách po menopauze s intaktní dělohou. Ze 426 subjektů zařazených do studie bylo 363 (85,2 %) subjektů randomizováno pro perorální dávky ospemifenu 60 mg jedenkrát denně a 63 (14,8 %) subjektů bylo randomizováno pro

placebo. Průměrný věk účastnic byl 61,7 ve skupině užívající ospemifen 60 mg a 62,9 let ve skupině užívající placebo.

Klinická účinnost

Fyziologické odezvy (objektivní měřítka)

Ospemifen (OSP) zlepšil fyziologické změny po menopauze. Ve dvou zvláštních 12týdenních pivotních klinických studiích (klinické studie 15-50310 a 15-50821) byl ospemifen spojen se statisticky významným průměrným poklesem oproti výchozímu stavu v procentním podílu parabazálních buněk a vaginálního pH a statisticky významným zvýšením oproti výchozímu stavu v procentním podílu povrchových buněk v porovnání s placebem ($P < 0,001$ pro každý parametr) v týdnech 4 a 12. Toto zlepšení v objektivních měřících (povrchové a parabazální buňky a pH) bylo zachováno u žen užívajících ospemifen v dlouhodobé studii trvající až 52 týdnů. Velikost účinku byla ve všech třech klinických studiích (klinické studie 15-50310, 15-50821 a 15-50718) podobná.

Příznaky (subjektivní měřítka)

Nejnepříjemnější příznak (MBS) byl posuzován ve výchozím stavu, v týdnu 4 a 12 se závažností klasifikovanou následovně: Žádná=0, Mírná=1, Střední=2, Závažná=3. V tabulce 2 je uvedena průměrná změna ve skóre závažnosti MBS po 12 týdnech s asociovaným statistickým testováním rozdílu oproti placebo pro klinické studie 15-50310 a 15-50821.

Tabulka 2: Analýza primární účinnosti – změna oproti výchozímu stavu do týdne 12 v nejnepříjemnějším příznaku (ITT, LOCF)

Klinické hodnocení	Suchost			Dyspareunie		
	60 mg OSP	Placebo	Hodnota p (P)	60 mg OSP	Placebo	Hodnota p (P)
Studie 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Studie 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Tabulka 3 uvádí procentní podíl subjektů, které hlásily změnu v MBS v týdnu 12.

„Zlepšení“ bylo definováno jako snížení skóre závažnosti o 1 nebo více.

„Úleva“ byla definována jako žádné nebo jen mírné příznaky v týdnu 12.

„Podstatné zlepšení“ bylo omezeno na pacientky, které měly střední až závažné MBS ve výchozím stavu a změnily se ze závažných na mírné nebo ze závažných nebo středních na žádné.

Tabulka 3. Procentní podíl patientek se zlepšením, úlevou nebo podstatným zlepšením MBS po 12 týdnech užívání ospemifenu oproti placebo (ITT, LOCF)

	Zlepšení		Úleva		Podstatné zlepšení	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studie 15-50310 Suchost	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Studie 15-50821 Suchost	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Studie 15-50310 Dyspareunie	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Studie 15-50821 Dyspareunie	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

V obou klinických studiích byl pozorován trend ve zlepšení MBS z výchozího stavu do týdne 4 ve prospěch ospemifenu v porovnání s placebem, přestože rozdíl nebyl statisticky významný.

Klinická bezpečnost

V rámci všech placebem kontrolovaných klinických hodnocení ospemifenu došlo ke vzniku hluboké žilní trombózy s frekvencí přibližně 3,65 případů na 1 000 pacientek za rok u 60 mg ospemifenu (95% interval spolehlivosti 0,44 až 13,19) oproti 3,66 případům na 1 000 pacientek za rok pro placebo (95% interval spolehlivosti 0,09 až 20,41). Relativní riziko je 1,0).

Endometriální bezpečnost u žen byla posuzována ve výchozím stavu a za 12 týdnů ve dvou 12týdenních studiích fáze III (klinické studie 15-50310 a 15-50821: ospemifen, n=302; placebo, n=301). Pro subjekty, které dokončily pokračovací fázi klinické studie 15-50310 (ospemifen, n=41; placebo, n=18) a pro subjekty v dlouhodobé 52týdenní bezpečnostní studii (klinická studie 15-50718: ospemifen, n=276; placebo, n=46), endometriální bezpečnost byla posuzována na základě endometriální biopsie ve výchozím stavu a za 12 měsíců. Celkem 317 subjektů užívajících ospemifen a 64 subjektů užívajících placebo absolvovalo biopsii ve výchozím stavu a za 52 týdnů. V žádném časovém okamžiku nebyly hlášeny žádné případy endometriální hyperplazie.

U jednoho subjektu (0,3 %) ze skupiny užívající ospemifen se vyvinula endometriální hyperplazie (jednoduchá hyperplazie bez atypie) 88 dní po poslední dávce hodnoceného léčiva. U žádného subjektu z žádné skupiny se v průběhu klinických studií nevyvinul karcinom endometria ani karcinom prsu. V rámci všech placebem kontrolovaných klinických studií nebyl žádný velký rozdíl v nežádoucích příhodách v souvislosti s prsem mezi ospemifemem a placebem. Incidence abnormálních, avšak klinicky nevýznamných nálezů při palpaci prsu a mamografii se snížila v populaci užívající ospemifen v dávce 60 mg v průběhu jednoročního klinického hodnocení (studie 15-50718) z 1,6 % na 0,6 % a z 11,8 % na 8,1 %. Oproti tomu, se u populace užívající placebo incidence výskytu abnormálních, avšak klinicky nevýznamných, nálezů mamografie zvýšila z 6,5 % na 8,3 %. Na začátku ani na konci studie nedošlo u skupiny užívající placebo k abnormálním nálezům při palpaci prsu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s ospemifemem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci VVA (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ospemifen je po perorálním podání rychle absorbován s T_{max} přibližně 3 - 4 hodiny po dávce ve stavu po jídle. Absolutní biologická dostupnost ospemifenu nebyla stanovena. Pro ospemifen byla průměrná hodnota C_{max} 785 ng/ml a $AUC_{0-24hod.}$ 5 448 ng•hod./ml po opakovaných dávkách 60 mg ospemifenu jedenkrát denně po jídle.

Při podání ospemifenu s vysoce tučným jídlem byla hodnota C_{max} 2,5krát vyšší a hodnota AUC 1,9krát vyšší s nižší variabilitou vzhledem ke stavu nalačno. V případě nízkotučných jídel došlo asi k dvojnásobnému zvýšení expozice ospemifenu a v případě vysoce tučných jídel došlo k přibližně trojnásobnému zvýšení expozice ospemifenu ve dvou studiích účinků potravy se složením tablet odlišným od komerčního složení. Doporučuje se užívat ospemifen s jídlem každý den ve stejnou dobu.

Distribuce

Ospemifen a 4-hydroxyospemifen jsou vysoce (v obou případech > 99 %) vázány na sérové proteiny. Rozdělení [^{14}C]-ospemifenu (< 3 %) a [^{14}C]-4-hydroxyospemifenu (< 2 %) mezi plazmou a krevními buňkami je nízké. Zdánlivý objem distribuce je 448 l.

Biotransformace

Ospemifen a jeho hlavní metabolit 4- hydroxyospemifen jsou metabolizovány různými metabolickými cestami. mezi hlavní enzymy patří UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, UGT1A8, CYP2C9, CYP3A4 a CYP2C19. Ve studii hmotové bilance na lidech bylo pozorováno, že hlavní metabolit, 4- hydroxyospemifen, prochází eliminací omezenou rychlostí tvorby (s podobnou hodnotou $t_{1/2}$ jako mateřská sloučenina). Hlavní radioaktivní komponentou v plasmě i ve stolici byl ospemifen a hlavní metabolit 4-hydroxyospemifen. Ospemifenu bylo připisováno přibližně 20 % a 4-hydroxyospemifenu přibližně 14 % z celkové radioaktivity v séru. Zjevná celková tělová clearance je 9,16 l/hod. při použití populačního přístupu.

In vitro ospemifen a 4-hydroxyospemifen neinhibuje a neindukuje aktivitu enzymů CYP450 v klinicky relevantních koncentracích. *In vitro* ospemifen a 4-hydroxyospemifen inhibovaly glukuronidaci, a to prostřednictvím UGT1A3 a UGT1A9 v klinicky relevantních koncentracích. V *in vitro* studiích je ospemifen slabým inhibitorem pro CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 a CYP2D6. Navíc studie *in vitro* prokázaly, že je ospemifen slabým induktorem pro CYP2B6 a CYP3A4. Ve studiích *in vitro* ospemifen a 4-hydroxyospemifen neinhiboval P-glykoprotein (P-gp), protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní polypeptidy organických aniontů (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, transportér organických aniontů (OAT)1, OAT3 ani transportéry exportní pumpy pro žlučové kyseliny (BSEP) v klinicky relevantních koncentracích. Není známo, zda je ospemifen substrátem pro BCRP ve střevě. Je proto třeba dbát opatrnosti, jestliže je ospemifen podáván s inhibitorem BCRP.

Eliminace

Zjevný terminální poločas ospemifenu u žen po menopauze je přibližně 25 hodin. Po perorálním podání [³-H]-ospemifenu nalačno bylo přibližně 75 % dávky vyloučeno ve stolici a přibližně 7 % dávky bylo vyloučeno v moči. Méně než 0,2 % dávky ospemifenu bylo vyloučeno v nezměněné formě v moči. Po jednorázovém perorálním podání 60 mg ospemifenu ve stavu po jídle bylo ve stolici vyloučeno přibližně 17,9 % dávky ve formě ospemifenu, 10,0 % ve formě 4-hydroxyospemifenu a 1,4 % ve formě 4'-hydroxyospemifenu. Osud zbývající frakce není znám, pravděpodobně však může být vysvětlen tvorbou glukuronidových metabolitů.

Linearita/nelinearita

Ospemifen vykazuje lineární farmakokinetiku ve stavu po jídle s rozsahu dávky od 60 mg do 240 mg.

Speciální populace

Věk

V rámci studovaného rozsahu věku 40-80 let nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice ospemifenu. Žádná úprava dávky u starších pacientek není potřebná.

Pediatrická populace

Farmakokinetické studie s ospemifenem nebyly provedeny u pediatrické populace.

Porucha funkce ledvin

Renální clearance nezměněné léčivé látky je méně významnou cestou eliminace, méně než 0,2 % dávky ospemifenu je vylučováno nezměněné v moči. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice ospemifenu zvýšena asi o 20 % v porovnání se zdravými odpovídajícími subjekty. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými subjekty. Tento rozdíl není považován za klinicky relevantní a žádná úprava dávky u pacientek s poruchou funkce ledvin není potřebná.

Porucha funkce jater

Ospemifen je primárně metabolizován v játrech. Farmakokinetika ospemifenu je pouze mírně ovlivněna lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pughu 5-9) v porovnání

se zdravými odpovídajícími kontrolami. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice ospemifenu asi o 30 % vyšší a 4-hydroxyospemifenu asi o 70 % vyšší. Tyto změny ve farmakokinetice ospemifenu způsobené středně těžkou poruchou funkce jater nejsou považovány za klinicky významné s ohledem na vlastní farmakokinetickou variabilitu ospemifenu. Žádná úprava dávky u pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná. Farmakokinetika ospemifenu nebyla hodnocena u pacientek s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh > 9).

Pohlaví

Přípravek Senshio je indikován pouze pro ženy po menopauze.

Rasa

Farmakokinetické rozdíly způsobené rasou byly v klinických studiích VVA studovány u 1 091 žen po menopauze, z nichž bylo 93,1 % bělošek, 3,9 % černošek, 1,8 % Asijek a 1,1 % žen jiné rasy. Mezi těmito skupinami nebyly zjištěny žádné znatelné rozdíly v koncentraci ospemifenu v plasmě, vliv rasy však nelze přesvědčivě určit.

Pomalí metabolizátoři CYP2C9

CYP2C9 i CYP3A4 se účastní metabolismu ospemifenu. Koadministrace ketazolu, silného inhibitoru CYP3A4, zvýšila AUC ospemifenu 1,4krát. U pomalých metabolizátorů CYP2C9 může koadministrace inhibitorů CYP3A4 zvýšit systémovou koncentraci ospemifenu na větší rozsah, Z toho důvodu je třeba zabránit koadministraci ospemifenu se silnými/středně silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů, u kterých je známo nebo se předpokládá, že jsou pomalými metabolizátory CYP2C9, a to na základě genotypu nebo předchozí anamnézy/zkušenosti s dalšími substráty CYP2C9.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání na myších, potkanech, psech a makacích jávských byly hlavními cílovými orgány toxicity vaječníky, děloha a játra. Změny ve vztahu k ospemifenu zahrnovaly ovariální folikulární cysty, endometriální stromální atrofii a endometriální hypertrofii/hyperplazii, které jsou konzistentní s farmakologickou aktivitou ospemifenu u intaktního zvířete s normálním cyklem. Při hypertrofii jaterních hepatocytů nebo zvýšeném ukládání glykogenu bylo pozorováno zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a alkalické fosfatázy (ALP). Obecně jsou tyto nálezy charakteristické pro indukci izoenzymů CYP a jsou považovány za adaptivní odezvy bez jakýchkoli histopatologických známek poškození jater. V klinických studiích nebyly u žen po menopauze léčených ospemifenem nalezeny žádné změny biochemických parametrů krve, jako ALT nebo ALP. Celkem vzato jsou jaterní změny, pozorované na pokusných zvířatech při studiích toxicity po opakovaném podávání, považovány za adaptivní změny způsobené indukcí enzymu a při daném nedostatku klinických známek patrně nepředstavují bezpečnostní obavy pro lidi.

Ospemifen nebyl mutagenní ani klastogenní při hodnocení ve standardních *in vitro* a *in vivo* testech.

V 2leté studii karcinogenity na myších samicích způsobil ospemifen zvýšení neoplastických nálezů na nadledvinách a vaječnících. Systémová expozice (AUC) při těchto dávkách byla 2,1, 4,0 a 4,7násobkem AUC u žen po menopauze, které užívaly dávku 60 mg/den. V nadledvinách byla zvýšená incidence adrenálních subkapsulárních buněk a adrenálního kortikálního tumoru u zvířat na vysoké dávce. Ve vaječnících došlo ke zvýšení výskytu gonadostromálních tumorů, tubulostromálních tumorů z buněk granulózy a luteomů ve všech léčebných skupinách.

V 2leté studii karcinogenity na potkanech byl zaznamenán jasný nárůst většiny benigních tymických tumorů na všech úrovních dávky ospemifenu. Tento účinek byl pravděpodobně způsoben antiestrogenním působením ospemifenu v této cílové tkáni, které zeslabilo proces fyziologické involuce thymu (atrofie) navozený estrogeny, začínající v průběhu puberty. V játrech bylo zaznamenáno zvýšení výskytu hepatocelulárních tumorů na všech úrovních dávky ospemifenu. Systémová expozice (AUC) při podávaných dávkách byla 0,3, 1,0 a 1,2násobkem AUC u žen po menopauze, užívajících dávku 60 mg/den.

Celkově se má za to, že rozvoj tumorů v těchto studiích je důsledkem speciálního hormonálního mechanismu hlodavců, když je jim přípravek podáván v průběhu jejich reprodukčního života, a tyto nálezy patrně nemají klinickou relevanci pro ženy po menopauze.

Ospemifen nebyl teratogenní u potkanů a králíků. Ve dvougenerační reprodukční studii prenatalního a postnatálního vývoje indukoval ospemifen zvýšenou postimplantační ztrátu, zvýšený počet mrtvě narozených mláďat a zvýšenou incidenci postnatální ztráty mláďat v generaci F1. V mateřské generaci F0 byla pozorována významně prodloužená gestace. Veškeré expozice však byly hluboko pod zamýšlenou lidskou expozicí. Předpokládá se, že pozorované reprodukční účinky mají vztah k aktivitě estrogenního receptoru ospemifenu. Studie fertility nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 578)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Povidon (E 1201)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)
Monohydrát laktózy
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVD/Al blistr.

Velikost balení 7, 28 nebo 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. ledna 2015
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného /výrobce odpovědných za propuštění šarží

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Senshio 60 mg potahované tablety
ospemifen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg ospemifenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/978/001 7 potahovaných tablet
EU/1/14/978/002 28 potahovaných tablet
EU/1/14/978/003 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Senshio

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Senshio 60 mg tablety
ospemifen

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shionogi

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

Senshio 60 mg potahované tablety ospemifen

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Senshio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Senshio užívat
3. Jak se přípravek Senshio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Senshio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Senshio a k čemu se používá

Přípravek Senshio obsahuje léčivou látku ospemifen.

Ospemifen patří do skupiny léčiv, která neobsahují hormony, zvaných selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM).

Přípravek Senshio se používá k léčbě žen se středními až závažnými postmenopauzálními příznaky ve vagině a vně vaginy (pochvy), jako je svědění, suchost, pálení a bolest při pohlavním styku (dyspareunie). Tento stav je znám jako vulvární a vaginální atrofie. Je způsoben snížením hladin ženského hormonu estrogenu v těle. Když tento stav nastane, dojde ke ztenčení poševní stěny. K tomu přirozeně dochází po menopauze.

Přípravek Senshio působí podobně jako některé nápomocné účinky estrogenu a pomáhá zmírňovat tyto příznaky a výchozí příčiny vulvární a vaginální atrofie.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Senshio užívat

Neužívejte přípravek Senshio

- jestliže jste alergická na ospemifen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste někdy měla krevní sraženinu v žíle (trombóza), například v nohou (hluboká žilní trombóza), plicích (plicní embolie) nebo očích (retinální trombóza).
- jestliže máte nevysvětlené krvácení z pochvy.
- jestliže se lékař domnívá, že byste mohla mít karcinom prsu nebo se léčíte s karcinomem prsu.
- jestliže se lékař domnívá, že můžete mít karcinom citlivý na estrogeny nebo jste pro něj léčena, například karcinom dělohy.
- jestliže máte nadměrně ztlustělou děložní výstelku, jako při hyperplazii endometria.

Upozornění a opatření

Po zahájení užívání přípravku Senshio máte chodit na pravidelné lékařské prohlídky (nejméně jedenkrát za rok). Na těchto kontrolách si pohovořte s lékařem o výhodách a rizicích dalšího užívání přípravku Senshio.

Před užitím přípravku Senshio se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže pro Vás platí některá z následujících skutečností.

- Jestliže Vaši blízcí příbuzní někdy měli krevní sraženinu v noze, plicích nebo jiném orgánu.
- Jste-li obézní (BMI > 30 kg/m²).
- Jestliže máte autoimunitní onemocnění zvané systémový lupus erythematosus (SLE).
- Jestliže jste měla mrtvici (cévní mozkovou příhodu) nebo pokud Vám lékař řekl, že existuje riziko, že byste ji mohla dostat.
- Jestliže trpíte jakoukoli gynekologickou chorobou kromě vulvární a vaginální atrofie.
- Jestliže máte karcinom prsu.

Při užívání přípravku Senshio

- Jestliže nejste schopna delší dobu chodit nebo sedíte delší dobu z důvodu rozsáhlého chirurgického výkonu, zranění nebo nemoci, může to bránit dobrému krevnímu oběhu a může to u Vás přechodně zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. Máte si o tom proto ihned promluvit s lékařem. Lékař Vám může doporučit přerušení léčby alespoň 4 až 6 týdnů před rozsáhlým chirurgickým výkonem nebo při dlouhodobém klidu na lůžku, např. při zranění nebo nemoci. S léčbou přípravkem Senshio je možné pokračovat ihned poté, kdy znovu získáte pohyblivost, a to po konzultaci s lékařem.
- Jestliže u Vás dojde v průběhu užívání přípravku Senshio nebo brzy po ukončení jeho užívání k jakémukoli krvácení z pochvy, **řekněte to svému lékaři.**
- Jestliže u Vás dojde ke vzniku známek krevní sraženiny, jako je bolestivý otok a zčervenání nohou, náhlá bolest na hrudi, obtíže s dýcháním nebo mrtvice při užívání přípravku Senshio, **přestaňte přípravek Senshio užívat a okamžitě vyhledejte lékaře.**

Děti a dospívající

Nedávejte toto léčivo dětem nebo dospívajícím. Tento lék je určeno pouze pro ženy po menopauze.

Další léčivé přípravky a přípravek Senshio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Senshio v kombinaci s následujícími léčivy

- Estrogeny.
- Jakékoli jiné léčivo, náležející do skupiny SERM, jako je tamoxifen, toremifen, bazedoxifen a raloxifen

Informujte svého lékaře, než začnete užívat přípravek Senshio s následujícím léčivem:

- Flukonazol (ústý užívané léčivo k léčbě plísňových infekcí), protože může zvyšovat množství ospemifenu v krvi. Lékař může rozhodnout o pozastavení léčby přípravkem Senshio, když užíváte flukonazol.
- S některým z následujících léčiv, což může vést ke sníženému účinku přípravku Senshio:
 - Rifampicin a rifabutin obvykle používané k léčbě tuberkulózy.
 - Karbamazepin a fenytoin, používané k léčbě křečí a záchvatů křečí (antikonvulziva).
 - Třezalka tečkovaná, rostlinné léčivo někdy používaná k léčbě deprese.
 - Orlistat někdy používaný k léčbě obezity.
- Některý z následujících léků, protože se jejich koncentrace může zvýšit při užívání přípravku Senshio:
 - Metformin používaný k léčbě cukrovky II. typu.
 - Aciklovir používaný k léčbě oparů a genitálních oparů.
 - Gancyklovir používaný k léčbě infekcí, způsobených virem zvaným cytomegalovirus.

- Oxaliplatina, protirakovinné léčivo pro pokročilý (metastazující) karcinom tlustého střeva nebo konečníku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Senshio je určen k užívání pouze pro ženy po menopauze. Nesmí jej užívat ženy, které jsou těhotné, mohly by ještě otěhotnět nebo kojí. Je tomu tak protože nejsou k dispozici žádné údaje o užívání přípravku Senshio těhotnými ženami, ženami před menopauzou nebo kojícími ženami.

Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte při užívání přípravku Senshio; léčbu je třeba okamžitě ukončit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Senshio nemá žádný nebo má velmi malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Senshio obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Senshio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Senshio užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta užitá ústy (perorální podání) ve stejnou dobu každý den. Přípravek Senshio je třeba užívat s jídlem. Tablety polykejte celé, s jídlem.

Přípravek Senshio je nutno užívat každý den po dobu, kterou určí lékař.

Pacientky s onemocněním jater

Toto léčivo se nedoporučuje, pokud máte těžkou poruchu funkce jater.

Jestliže jste užila více přípravku Senshio, než jste měla

Jestliže jste užila více tablet, než jste měla, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Senshio

Jestliže zapomenete užít tabletu, užijte vynechanou tabletu (s jídlem), jakmile si vzpomenete ve stejném dnu. Neužívejte dvě tablety denně, abyste nahradila vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Senshio

Nebudete mít prospěch z účinků přípravku Senshio, pokud jej přestanete užívat, aniž byste o tom řekla svému lékaři. Lékař Vám vysvětlí účinky zastavení léčby a také s Vámi probere další možnosti Vaší léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Infekce genitálií způsobená houbou (moniliáza)
- Návaly horka (včetně nadměrného pocení)
- Svalové křeče
- Výtok z pochvy nebo genitálií
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Krvácení z pochvy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Ztlustění výstelky dělohy (endometria) viditelné na ultrazvukovém snímku (endometriální hypertrofie).
- Alergická reakce. Příznaky alergické reakce mohou být mimo jiné vyrážka, svědění kůže, vyvýšené skvrny na kůži (kopřivka), otok jazyka a hrdla, který může způsobit obtíže při dýchání a polykání.

Hlášení nežádoucích účinků

Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#), uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Senshio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Senshio obsahuje

- Léčivou látkou je ospemifen. Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg ospemifenu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát (E 578), mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza (E 460), povidon (E 1201), předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz bod 2 „Přípravek Senshio obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety: Hypromelóza (E 464), monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Senshio obsahuje laktózu“), oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), makrogol (E 1521).

Jak přípravek Senshio vypadá a co obsahuje toto balení

Senshio 60 mg potahované tablety (tablety) jsou oválné, oboustranně vypouklé, bílé nebo téměř bílé potahované tablety (asi 12 mm dlouhé a 6,45 mm široké) s vyraženým „60“ na jedné straně.

Jsou baleny v blistrech a dodávají se ve velikostech balení 7, 28 nebo 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf./Tél/Puh/Sími/Tηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

DE

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

ES

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

IT

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

PT

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

FR

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.