

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Senshio 60 mg filmovertrukket tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg ospemifen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,82 mg lactose som monohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Ovale, bikonvekse, mathvide, filmovertrukne tabletter i størrelsen 12 mm x 6,45 mm, præget med "60" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Senshio er indiceret til behandling af moderat til svær symptomatisk vulvovaginal atrofi (VVA) hos postmenopausale kvinder.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én 60 mg-tablet én gang dagligt i forbindelse med et måltid, som tages på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages i forbindelse med et måltid, så snart patienten husker det. Der må ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild, moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat leverinsufficiens.

Ospemifen er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens, og Senshio bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende ospemifen hos den pædiatriske population til indikationen behandling af moderat til svær symptomatisk VVA hos postmenopausale kvinder.

Administration

Oral anvendelse.

Patienten skal synke én tablet én gang dagligt i forbindelse med et måltid, og tabletten skal tages på samme tidspunkt hver dag.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patientens anamnese inkluderer aktiv eller tidligere venøse tromboemboliske hændelser (VTE'er), herunder dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.
- Uforklarlig vaginal blødning.
- Ved mistanke om brystcancer eller hos patienter, som er i aktiv behandling (herunder adjuverende behandling) for brystcancer (se pkt. 4.4).
- Formodet eller aktiv kønshormonafhængig malign tilstand (f.eks. endometriecancer).
- Patienter med tegn eller symptomer på endometriehyperplasi. Sikkerheden hos denne patientgruppe er ikke undersøgt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved behandling af vulvovaginal atrofi må ospemifen kun påbegyndes for symptomer, som påvirker patientens livskvalitet negativt, f.eks. dyspareuni og vaginal tørhed. Der skal i alle tilfælde foretages en grundig vurdering af risici og fordele mindst en gang årligt, hvor andre menopausale symptomer, virkninger på uterus- og brystvæv, tromboemboliske og cerebrovaskulære risici skal tages med i betragtning. Behandling med ospemifen bør kun fortsættes så længe fordelene opvejer risiciene.

Fund i endometriet

Der blev i kliniske studier observeret en gennemsnitlig stigning på 0,8 mm i endometriets tykkelse efter 12 måneder (påvist med protokolspecificeret ultralydsscanning), og der var ingen stigning i vaginal blødning eller pletblødning i den ospemifen-behandlede gruppe sammenlignet med den placebo-behandlede gruppe. Hvis der forekommer blødning eller pletblødning under behandlingen, eller de fortsætter efter behandlingsseponering, skal der altid iværksættes undersøgelser, hvilket kan inkludere en endometriebiopsi, for at udelukke maligne sygdomme i endometriet. Incidensen af hyperplasi af endometriet var 0,3% (1 tilfælde ud af 317 biopsier) efter 1 års behandling med en øvre 95%-konfidensgrænse på 1,74% (se pkt. 5.1). Der blev hos postmenopausale kvinder, som modtog ospemifen-behandling i op til 1 år, rapporteret benigne endometriepolypper hos 0,4% sammenlignet med 0,2% hos de kvinder, som modtog placebo-behandling.

Venøse tromboemboliske hændelser (VTE'er)

Risikoen for VTE (dyb venetrombose og lungeemboli) er øget for andre selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM'er). Risikoen for VTE i forbindelse med ospemifen kan ikke udelukkes. Almindeligt anerkendte risikofaktorer for VTE inkluderer højere alder, familiær disposition, svær adipositas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) og systemisk lupus erythematosus (SLE). Risikoen for VTE øges midlertidigt ved længerevarende immobilisering, alvorligt traume eller større operation. Ospemifen skal seponeres mindst 4 til 6 uger timer forud for og under længerevarende immobilisering (f.eks. restitution efter operation, længerevarende sengeleje). Behandlingen må først genoptages, når patienten igen er mobil.

Hvis der opstår VTE efter behandlingen er påbegyndt, skal behandlingen seponeres. Patienten skal opfordre til straks at kontakte sin læge, hvis vedkommende bliver opmærksom på eventuelle tromboemboliske symptomer (f.eks. smertefuld hævelse af ben, pludselige smerter i brystet, dyspnø).

Cerebrovaskulære hændelser

Der kan være øget risiko for cerebrovaskulære hændelser med andre SERM'er. Risikoen for cerebrovaskulære hændelser i forbindelse med ospemifen kan ikke udelukkes. Dette skal derfor tages med i betragtning ved ordinering af ospemifen til postmenopausale kvinder, hvis anamnese inkluderer apopleksi eller andre signifikante risikofaktorer for apopleksi.

Præeksisterende gynækologisk patologi, undtagen tegn på vaginal atrofi

Der findes kun begrænsede data fra kliniske studier om brugen af ospemifen hos patienter med andre gynækologiske lidelser. Det anbefales, at eventuel anden patologi undersøges og behandles på passende vis før start på ospemifen.

Brystcancer

Ospemifen er ikke undersøgt formelt hos kvinder, hvis anamnese inkluderer brystcancer. Der er ingen tilgængelige data om den samtidige behandling med lægemidler, der bruges på et tidligt stadie af eller ved fremskreden brystcancer. Derfor må ospemifen kun bruges til behandling af VVA, efter at behandlingen af brystcancer, herunder adjuverende behandling, er afsluttet.

Hedestigninger

Ospemifen kan øge hyppigheden af hedestigninger og er ikke effektivt til reduktion af hedestigninger, som er forbundet med østrogenmangel. Nogle asymptomatiske patienter kan muligvis opleve hedestigninger efter behandlingens påbegyndelse. Omkring 1% af forsøgspersonerne i det kliniske fase 2/3-program udgik på grund af hedestigninger.

Administration samtidig med fluconazol

Der tilrådes forsigtighed ved samtidig administration af ospemifen og fluconazol (se pkt. 4.5). Hvis det pga. nedsat tolerance skulle blive nødvendigt, skal ospemifen seponeres under hele behandlingsforløbet med fluconazol.

Lactoseindhold

Senshio indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natriumindhold

Senshio indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre præparaters indvirkning på ospemifen

Fluconazol, en moderat CYP3A/moderat CYP2C9/stærk CYP2C19-hæmmer, øgede arealet under kurven (AUC) for ospemifen 2,7 gange. Disse resultater indikerer, at den samtidige administration af ospemifen og et andet lægemiddel, som hæmmer både CYP3A4- og CYP2C9-aktivitet (f.eks. fluconazol), kan forventes at øge eksponeringen af ospemifen på en lignende måde. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af ospemifen og fluconazol. Ved nedsat tolerance over for ospemifen skal sidstnævnte seponeres under hele behandlingsforløbet med fluconazol.

Ketoconazol, en stærk CYP3A4-hæmmer og moderat P-glycoproteinhæmmer, øgede AUC for ospemifen 1,4 gang. Denne stigning betragtes ikke som værende klinisk signifikant i lyset af ospemifens iboende farmakokinetik. Der er derfor ikke grund til at forvente, at stærke

CYP3A4-hæmmere vil forårsage en klinisk betydningsfuld ændring i eksponeringen af ospemifen. Samtidig administration af ospemifen og stærke/moderate CYP3A4-hæmmere skal undgås hos patienter, som man ved eller har mistanke om, er dårlige til at metabolisere CYP2C9 baseret på genotypebestemmelse eller anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater.

Rifampicin, en stærk CYP3A/CYP2C9-enzyminduktor, reducerede AUC for ospemifen med 58 %. Det kan derfor forventes, at samtidig administration af ospemifen og stærke enzyminduktorer, som carbamazepin, phenytoin, St Johns wort og rifabutin, vil reducere eksponeringen for ospemifen, hvilket kan reducere den kliniske virkning.

Inhibering af UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 eller UGT1A8 kan potentielt påvirke glukuronideringen af ospemifen og/eller 4-hydroxyospemifen.

Hos raske forsøgspersoner blev absorptionen af ospemifen ikke påvirket af den samtidige administration af peroral omeprazol, et lægemiddel, som øger gastrisk pH.

Ospemifens indvirkning på andre lægemidler

Der er udført interaktionsstudier med udvalgte substrater for CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19 og CYP3A4 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion). Ospemifen forårsagede ikke en klinisk betydningsfuld ændring i eksponeringen for substraterne, hvilket indikerer, at ospemifen ikke påvirker disse enzymaktiviteter *in vivo* i klinisk signifikant grad.

Ospemifen og dets hovedmetabolit, 4-hydroxyospemifen, hæmmede organisk kationtransportør (OCT)1 *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Ospemifen kan derfor øge koncentrationen af lægemidler, som er substrater for OCT1 (f.eks. metformin, acyclovir, ganciclovir og oxaliplatin).

Ospemifen og 4-hydroxyospemifen hæmmede glukuronideringen *in vitro* primært via UGT1A3 og UGT1A9 ved klinisk relevante koncentrationer. Farmakokinetikken for lægemidler, der især metaboliseres af UGT1A3 og UGT1A9 kan blive påvirket, når det administreres samtidigt med ospemifen, og co-administrering bør foretages med forsigtighed.

Sikkerheden ved brug af ospemifen samtidig med østrogen eller andre SERM'er, som f.eks. tamoxifen, toremifen, bazedoxifen og raloxifen, er ikke undersøgt, og de må ikke anvendes samtidig.

Grundet dets lipofile natur og absorptionskarakteristika kan en interaktion mellem ospemifen og lægemidler som orlistat ikke udelukkes. Der tilrådes derfor forsigtighed, når ospemifen gives i kombination med orlistat. Der skal iværksættes klinisk monitorering af en eventuel reduktion i ospemifens virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Senshio anvendes kun til postmenopausale kvinder og bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder. Hvis patienten bliver gravid under anvendelse af ospemifen, skal lægemidlet straks seponeres. Der er ingen data fra anvendelse af ospemifen til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Amning

Senshio må ikke anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Senshio påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den hyppigst rapporterede bivirkning er hestigninger (7,5 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til MedDRAs foretrukne udtryk for systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Vulvovaginal candida/svampeinfektioner	-
Immunsystemet	-	Overfølsomhed over for lægemidlet ^b , overfølsomhed ^b , hævet tunge
Nervesystemet	Hovedpine ^c	
Vaskulære sygdomme	Hedestigninger ^d	-
Hud og subkutane væv	Udslæt (inkluderer erytematøst udslæt, generaliseret udslæt)	Pruritus Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer	-
Det reproduktive system og mammae	Vaginalt udflåd, udflåd fra skeden, vaginal blødning	Hypertrofi af endometriet ^a (endometriets tykkelse påvist med ultralyd)

^a Hypertrofi af endometriet er en MedDRA-term, som betegner endometriets tykkelse påvist med ultralyd.

^b Der blev rapporteret overfølsomhedsreaktioner, herunder de bivirkninger, som er angivet under hud og subkutane væv, hævet tunge, faryngalt ødem, følelse af at halsen snører sig sammen.

^c Hyppigheden af hovedpine rapporteret i tabellen er den beregnede hyppighed fra fase 2/3 kliniske studier, hvor hyppigheden var sammenlignelig mellem gruppen, der fik 60 mg ospemifen (5,4 %), og gruppen, der fik placebo (5,9 %).

^d Hedestigninger, herunder hyperhidrose.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ospemifen er blevet administreret til forsøgspersoner i enkeltdoser på op til 800 mg/dag og gentagne doser på op til 240 mg/dag i 7 dage og op til 200 mg/dag i 12 uger. Der er ingen kendt modgift mod ospemifen. Der skal i tilfælde af overdosering iværksættes understøttende behandling, der baseres på patientens tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af genitalsystemet, selektiv østrogenreceptormodulator, ATC-kode: G03XC05

Farmakodynamisk virkning

Ospemifen er en non-steroid selektiv østrogenreceptormodulator.

Reduktioner i østrogenniveauet, der forekommer efter menopause, fører til VVA, der karakteriseres ved nedsat modning af vaginale epitelceller, en progressiv reduktion i vaskulariteten af vaginalt væv og tørhed i skeden. Glycogenindholdet i de vaginale epitelceller reduceres ligeledes, hvilket resulterer i reduceret kolonisering af lactobacilli og en stigning i vaginalt pH. Disse ændringer resulterer i kliniske tegn, som inkluderer tørhed i skeden, rødme, petekkier, bleghed og tynd/sart/tør slimhinde. Derudover kan disse ændringer resultere i kroniske VVA-symptomer, hvoraf de mest almindelige er tørhed i skeden og dyspareuni.

De biologiske virkninger af ospemifen medieres gennem bindingen af ospemifen og dets hovedmetabolit til østrogenreceptorer. Det relative bidrag af metabolitten til den farmakologiske virkning er estimeret til ca. 40%. Denne binding resulterer i aktivering af nogle østrogene pathways (agonisme) og blokering af andre østrogene pathways (antagonisme). Den biologiske aktivitetsprofil hos mennesker skyldes hovedsageligt stamstoffet.

Non-kliniske resultater viser, at ospemifen og dets hovedmetabolit har en østrogenlignende virkning i skeden, idet de øger cellemodningen og fugtigheden af det vaginale epitel. I brystkirtlen har de hovedsageligt østrogenantagonist-virkning. I knogle har ospemifen agonistlignende aktivitet. I uterus har ospemifen og dets hovedmetabolit en svag, delvis agonistisk/antagonistisk virkning. Disse ikke-kliniske resultater stemmer overens med resultaterne fra kliniske studier, hvor ospemifen viste sig at forbedre vaginal fysiologi uden en åbenlys østrogenlignende virkning på brystvæv (se undertitlen ”Klinisk virkning og sikkerhed”).

Klinisk virkning og sikkerhed

Ospemifens kliniske virkning og sikkerhed blev påvist hovedsageligt ved to multicenter-, placebokontrollerede studier af 12 ugers varighed (studie 15-50310 og 15-50821) og et tredje, længerevarende sikkerhedsstudie af 52 ugers varighed (studie 15-50718) hos postmenopausale patienter med VVA. I disse studier modtog i alt 1.102 forsøgspersoner 60 mg ospemifen, og 787 forsøgspersoner modtog placebo.

I de to studier af 12 ugers varighed (studie 15-50310 og 15-50821) modtog 739 patienter ospemifen, og 724 patienter modtog placebo. Alle patienterne modtog ikke-hormonel glidecreme til brug efter behov. Derfor var virkningen i virkningsendepunkterne i den ospemifen-behandlede gruppe i tillæg til dem, som blev opnået ved brug af glidecreme alene. Studiepopulationen bestod af generelt raske, postmenopausale kvinder i alderen 41 til 80 år (gennemsnitsalder = 59 år), som ved baseline havde $\leq 5,0\%$ overfladiske celler i vaginale celleprøver, et vaginalt pH på $>5,0$, og kvinderne skulle samtidig have mindst et moderat til svært VVA-symptom, hvor patienten skulle vælge det symptom, som var mest generende (MBS, Most Bothersome Symptom). studiet inkluderede fire indbyrdes relaterede primære endepunkter, hvor ændringen i forhold til baseline blev vurderet: procentdel parabasale celler og overfladiske celler i vaginal celleprøve, vaginalt pH og mest generende symptom (MBS) ved VVA (tørhed eller dyspareuni).

Det langvarige studie (studie 15-50718) var et 52 ugers, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af sikkerhed og virkning hos 426 postmenopausale kvinder med intakt uterus. Ud af de 426 forsøgspersoner, som blev inkluderet i studiet, blev 363 (85,2%) af forsøgspersonerne randomiseret til én gang daglig perorale doser ospemifen 60 mg, og 63 (14,8%) af

forsøgspersonerne blev randomiseret til placebo. Deltagernes gennemsnitsalder var 61,7 år i ospemifen 60 mg-gruppen og 62,9 år i placebogruppen.

Klinisk virkning

Fysiologisk respons (objektive målinger)

Ospemifen (OSP) forbedrede postmenopausale fysiologiske ændringer. I to forskellige vigtige studier af 12 ugers varighed (studie 15-50310 og 15-50821) blev ospemifen forbundet med en statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i forhold til baseline i procentdelen af parabasale celler og vaginalt pH og en statistisk signifikant gennemsnitlig øgning i forhold til baseline i procentdelen af overfladiske celler sammenlignet med placebo ($P < 0,001$ for hvert parameter) i uge 4 og 12. Denne forbedring i objektive målinger (overfladiske og parabasale celler og pH) blev fastholdt hos de ospemifen-behandlede kvinder i et længerevarende studie af op til 52 ugers varighed. Virkningsstørrelsen var sammenlignelig i alle tre studier (studie 15-50310 og 15-50821 og 15-50718).

Symptomer (subjektive målinger)

Det mest generende symptom (MBS, Most Bothersome Symptom) blev vurderet ved baseline samt i uge 4 og 12 ved brug af følgende sværhedsgrader: Intet = 0, Mildt = 1, Moderat = 2, Svært = 3. Tabel 2 viser den gennemsnitlige ændring i sværhedsgraden af mest generende symptom (MBS) efter 12 uger med de hermed forbundne statistiske tests for forskellen i forhold til placebo i studie 15-50310 og 15-50821.

Tabel 2. Primær analyse af virkning - Ændring fra baseline til uge 12 for det mest generende symptom (ITT, LOCF)

Studie	Tørhed			Dyspareuni		
	60 mg OSP	Placebo	p-værdi (P)	60 mg OSP	Placebo	p-værdi (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

Tabel 3 viser procentdelen af forsøgspersoner, som rapporterede en ændring i deres MBS i uge 12.

"Forbedring" blev defineret som en reduktion i sværhedsgraden på 1 eller mere.

"Lindring" blev defineret som ingen eller kun milde symptomer i uge 12.

"Væsentlig forbedring" gjaldt kun de patienter, som havde et moderat til svært MBS ved baseline, og hvor det ændrede sig fra svært til mildt eller fra moderat til intet.

Tabel 3. Procentdel af patienter med forbedring, lindring eller væsentlig forbedring af MBS efter 12 uger på ospemifen vs. placebo (ITT, LOCF)

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

Der blev observeret en tendens i begge studier i forbedringen af MBS fra baseline til uge 4 til fordel for ospemifen sammenlignet med placebo, selvom forskellen ikke var statistisk signifikant.

Klinisk sikkerhed

Der forekom dyb venetrombose på tværs af alle placebokontrollerede kliniske studier med ospemifen ved en hyppighed på ca. 3,65 tilfælde pr. 1.000 patientår på 60 mg ospemifen (95% konfidensinterval på 0,44 til 13,19) versus 3,66 tilfælde pr. 1.000 patientår for placebo (95% konfidensinterval på 0,09 til 20,41; relativ risiko er 1,0).

Endometriel sikkerhed hos kvinder blev vurderet ved baseline og i uge 12 i de to Fase 3-studier af 12 ugers varighed (studie 15-50310 og 15-50821: ospemifen, n=302; placebo, n=301). For de forsøgspersoner, som gennemførte studie 15-50310-forlængelsesstudiet (ospemifen, n=41; placebo, n=18), og de forsøgspersoner, som deltog i det langvarige sikkerhedsstudie af 52 ugers varighed (studie 15-50718: ospemifen, n=276; placebo, n=46), blev endometriel sikkerhed vurderet med endometriebiopsi ved baseline og efter 12 måneder. Der var i alt 317 forsøgspersoner på ospemifen og 64 forsøgspersoner på placebo, som fik foretaget en biopsi ved både baseline og i uge 52. Der blev ikke rapporteret noget tilfælde af hyperplasi af endometriet hverken ved baseline eller i uge 52.

Der var i ospemifen-gruppen en enkel forsøgsperson (0,3%), som udviklede hyperplasi af endometriet (simpel hyperplasi uden atypi) 88 dage efter den sidste dosis studiemedicin. Ingen af forsøgspersonerne i de to grupper udviklede endometriecancer eller brystcancer under studierne. Der var ikke nogen signifikant forskel på tværs af alle placebokontrollerede kliniske studier i brystrelaterede utilsigtede hændelser ospemifen og placebo imellem. Forekomsten af afvigende, men ikke klinisk signifikante resultater ved brystpalpation og mammografi faldt i ospemifen 60 mg-populationen i løbet af det 1 år lange studie (studie 15-50718) henholdsvis fra 1,6% til 0,6% og fra 11,8% til 8,1%. I modsætning hertil steg forekomsten af afvigende, ikke klinisk signifikante resultater ved mammografi i placebopopulationen fra 6,5% til 8,5%. Der var ingen afvigende resultater ved brystpalpation i placebogruppen ved baseline eller ved studieafslutning.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ospemifen i alle undergrupper af den pædiatriske population med VVA (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ospemifen absorberes hurtigt efter peroral administration med en T_{max} ca. 3-4 timer efter dosen under ikke-fastende forhold. Den absolutte biotilgængelighed af ospemifen er ikke påvist. Gennemsnitlig ospemifen C_{max} og AUC_{0-24h} var hhv. 785 ng/ml og 5 448 ng•t/ml efter gentagne doser ospemifen 60 mg én gang dagligt under ikke-fastende forhold.

Når ospemifen administreres i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold, er C_{max} og AUC hhv. 2,5 gange og 1,9 gange højere, med lavere variabilitet i forhold til under fastende forhold. Et måltid med lavt fedtindhold resulterede i en 2 gange højere eksponering for ospemifen, og et måltid med højt fedtindhold resulterede i en 3 gange højere eksponering for ospemifen i to studier af mads påvirkning med tabletsammensætninger, som var forskellig fra den kommercielle sammensætning. Det anbefales, at ospemifen tages i forbindelse med et måltid på samme tidspunkt hver dag.

Fordeling

Ospemifen og 4-hydroxyospemifen er stærkt (begge > 99%) bundet til serumproteiner. Plasma-/blodlegemedeling af [^{14}C]-Ospemifen (< 3%) og [^{14}C]-4-hydroxyospemifen (< 2%) er lav. Den tilsyneladende fordelingsvolumen er 448 l.

Biotransformation

Ospemifen og dens hovedmetabolit, 4-hydroxyospemifen, metaboliseres via flere metaboliske pathways, hvor de vigtigste involverede enzymer er UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 og UGT1A8 og CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19. Det blev i et humant massebalancestudie observeret, at hovedmetabolitten, 4-hydroxyospemifen, undergik dannelseshastighedsbegrænset eliminering (med en $t_{1/2}$, der svarer til stamstoffets). Den væsentligste radioaktive komponent i både plasma og fæces var ospemifen og hovedmetabolitten 4-hydroxyospemifen. Ospemifen og 4-hydroxyospemifen udgjorde hhv. ca. 20% og 14% af den samlede radioaktivitet i serum. Den tilsyneladende totalclearance fra kroppen er 9,16 l/t ved brug af en populationsmetode.

Ospemifen og 4-hydroxyospemifen hverken hæmmede eller inducerede aktiviteten af CYP450-enzymet *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer. Ospemifen og 4-hydroxyospemifen hæmmede glukuronideringen *in vitro* via UGT1A3 og UGT1A9 ved klinisk relevante koncentrationer. I *in vitro* undersøgelser er ospemifen en svag hæmmer af CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 og CYP2D6. *In vitro* undersøgelser har ligeledes vist, at ospemifen er en svag induktor af CYP2B6 og CYP3A4. I *in vitro* undersøgelser hæmmede ospemifen og 4-hydroxyospemifen ikke P-glycoprotein (P-gp), brystcancerresistent protein (BCRP), organisk aniontransportørpolypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3 eller galde-salt-eksportpumpe (BSEP) transportører ved klinisk relevante koncentrationer. Det vides ikke, om ospemifen er et substrat for BCRP i tarmen. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis ospemifen administreres sammen med en BCRP-hæmmer.

Elimination

Den tilsyneladende terminale halveringstid for ospemifen er ca. 25 timer hos postmenopausale kvinder. Efter fastende peroral administration af [3 -H]-ospemifen udskiltes ca. 75% og 7% af dosen i hhv. fæces og urin. Mindre end 0,2% af ospemifendosen blev udskilt uforandret i urinen. Efter en enkelt ikke-fastende peroral administration af 60 mg ospemifen udskiltes 17,9%, 10,0% og 1,4% af den administrerede dosis i fæces som henholdsvis ospemifen, 4-hydroxyospemifen og 4'-hydroxyospemifen. Det vides ikke, hvad der skete med den resterende fraktion, men det kan sandsynligvis forklares ved dannelse af glucuronidmetabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Ospemifen udviser lineær farmakokinetik under ikke-fastende forhold i dosisområdet 60 mg til 240 mg.

Specielle grupper

Alder

Der blev ikke observeret nogen betydningsfuld forskel ved ospemifens farmakokinetik i den undersøgte aldersgruppe (40-80 år). Det er ikke nødvendigt at justere dosen for ældre patienter.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med ospemifen i den pædiatriske population.

Nyreinsufficiens

Nyreclearance af uændret aktivt stof er en mindre eliminationsvej, mindre end 0,2% af ospemifendosen udskilles uændret i urin. Hos patienter med svær nyreinsufficiens var eksponeringen af ospemifen ca. 20% højere end hos raske, matchede forsøgspersoner. Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige, farmakokinetiske forskelle mellem forsøgspersoner med svær nyreinsufficiens og raske forsøgspersoner. Denne forskel betragtes ikke som værende klinisk relevant, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Ospemifen metaboliseres hovedsageligt af leveren. Ospemifens farmakokinetik påvirkes kun i mindre grad af mild og moderat leverinsufficiens (Child Pugh-scorer 5-9) sammenlignet med raske, matchede kontroller. Hos patienter med moderat leverinsufficiens var eksponeringen for ospemifen og 4-hydroxyospemifen ca. 30% og 70% højere. Disse ændringer i ospemifens farmakokinetik ved moderat leverinsufficiens betragtes ikke som klinisk signifikante i betragtning af ospemifens iboende farmakokinetiske variabilitet. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat leverinsufficiens. Ospemifens farmakokinetik er ikke blevet vurderet hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klassesscore >9).

Køn

Senshio er kun indiceret til brug til postmenopausale kvinder.

Race

Farmakokinetiske forskelle, som skyldes race, blev undersøgt hos 1 091 postmenopausale kvinder, herunder 93,1% hvide, 3,9% sorte, 1,8% asiatiske og 1,1% andre i VVA-studier. Der var ingen påviselig forskel i koncentrationen af ospemifen i plasma blandt disse grupper. Indflydelse af race kan dog ikke udelukkes med sikkerhed.

Personer med dårlig CYP2C9-metabolisering

Både CYP2C9 og CYP3A4 er inddraget i metabolismen af ospemifen. Samtidig administration af ketoconazol, som er en stærk CYP3A4-hæmmer, bevirkede en 1,4 gange forøgelse af AUC for ospemifen. Hos personer med dårlig CYP2C9-metabolisering kan samtidig administration af CYP3A4-hæmmere øge den systemiske koncentration af ospemifen til et højere niveau. Administration af ospemifen samtidig med stærke/moderate CYP3A4-hæmmere skal derfor undgås hos patienter med en kendt eller mistænkt dårlig CYP2C9-metabolisering baseret på genotypebestemmelse eller tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne doser, som blev udført på mus, rotter, hunde og cynomolgus-aber, var de primære målorganer for toksicitet ovarier, uterus og leveren. Ospemifen-relaterede ændringer inkluderede follikulære ovariecyster, endometrisk stromal atrofi og endometrichypertrofi/-hyperplasi, hvilket stemmer overens med ospemifens farmakologiske aktivitet hos dyr med en normal reproduktionscyklus. Der blev i leveren observeret hepatocythypertrofi eller øget glycogenlagring, øgning i alaninaminotransferase (ALAT) og alkalinfosfatase (ALP). Disse fund er i sig selv karakteristiske for en induktion af CYP-isoenzymer og betragtes som adaptive responser uden histopatologiske tegn på leverskade. Der blev ikke påvist ændringer i blod-biokemiske parametre, som f.eks. ALAT eller ALP, hos postmenopausale kvinder behandlet med ospemifen i kliniske studier. Sammenholdt betragtes de leverændringer, som blev observeret hos forsøgsdyr i toksicitetsstudier med gentagne doser, som adaptive ændringer, som skyldtes enzyminduktion, og som følge af mangel på kliniske tegn er det usandsynligt, at de udgør et sikkerhedsproblem for mennesker.

Ospemifen var ikke mutagen eller clastogen ved evaluering i et standardbatteri bestående af *in vitro* og *in vivo* tests.

I et 2 år langt carcinogenicitetsstudie med hunmus forårsagede ospemifen behandlingsrelaterede stigninger i neoplastiske fund i binyrerne og ovarie. Den systemiske eksponering (AUC) ved disse doser var 2,1, 4,0 og 4,7 gange AUC'en hos postmenopausale kvinder, som fik administreret 60 mg/dag. Der var i binyrerne øget incidens af adrenale subkapsulær celle- og adrenale kortikale tumorer hos dyr doseret ved høj dosis. Der var i ovariet en øgning i sex-cord stromale tumorer, tubulostromale tumorer, granulosaacetallumorer og luteomer i alle behandlingsgrupper.

I et 2 år langt carcinogenicitetsstudie med rotter blev der registreret en klar øgning i hovedsageligt benigne tumorer i thymus ved alle dosisniveauer af ospemifen. Denne virkning skyldtes sandsynligvis ospemifens antiøstrogene virkning i dette mål væv, hvilket svækkede den fysiologiske proces thymusinvolution (atrofi), der induceres af østrogener med start i teenageårene. Der blev i leveren

registreret en øgning i hepatocellulære tumorer ved alle dosisniveauer af ospemifen. Den systemiske eksponering (AUC) ved de administrerede doser var 0,3, 1,0 og 1,2 gange AUC'en hos postmenopausale kvinder, som fik administreret 60 mg/dag.

Alt i alt menes tumorudvikling i disse studier at skyldes hormonelle mekanismer, som er specifikke for gnavere, når de behandles i deres formeringsdygtige liv. Det er usandsynligt, at disse fund har nogen klinisk relevans for postmenopausale kvinder.

Ospemifen var ikke teratogen i rotter og kaniner. I et reproduktionsstudie over to generationer af præ- og postnatal udvikling inducerede ospemifen øget tab efter implantation, et øget antal døde unger ved fødslen samt øget incidens af døde unger postnalt i F1-generationen. Der blev i F0-generationen for mødre observeret en betydelig forlænget drægtighedsperiode. Alle eksponeringer var dog langt mindre end den tilsigtede humane eksponering. De observerede reproduktive virkninger betragtes som værende forbundet til ospemifens østrogenreceptoraktivitet. Der blev ikke gennemført fertilitetsstudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Kolloid siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 578)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Povidon (E 1201)
Præglatiniseret stivelse (majs)
Natriumstivelsesglykolat (type A)

Filmovertræk

Hypromellose (E 464)
Laktosemonohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Macrogoler (E 1521)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVdC-aluminiumblister.

Pakningsstørrelser på 7, 28 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederlandene

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. januar 2015
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederlandene

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Senshio 60 mg filmovertukne tabletter
ospemifen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg ospemifen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

7 filmoverttrukne tabletter
28 filmoverttrukne tabletter
84 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/978/001 7 filmovertrukne tabletter
EU/1/14/978/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/14/978/003 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Senshio

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Senshio 60 mg tabletter
ospemifen

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Senshio 60 mg filmovertrukne tabletter ospemifen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Senshio
3. Sådan skal du tage Senshio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Senshio indeholder det aktive stof ospemifen. Ospemifen tilhører en gruppe lægemidler, som ikke indeholder hormoner, og som kaldes selektive østrogen-receptor-modulatorer (SERM'er).

Senshio bruges til at behandle kvinder med moderate til svære postmenopausale symptomer i og omkring skeden, som f.eks. kløe, tørhed, brændende fornemmelse og smerter ved samleje (dyspareuni). Dette kaldes atrofi af vulva og vagina. Det skyldes det faldende niveau af det kvindelige kønshormon østrogen i din krop. Når dette sker, bliver slimhinden i skeden tyndere. Dette forekommer naturligt efter overgangsalderen (post-menopause).

Senshio virker på en måde, som minder om østrogens gavnlige virkning, ved at det er med til at lindre disse gener og underliggende årsager til atrofi af vulva og vagina.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Senshio

Tag ikke Senshio

- hvis du er allergisk over for ospemifen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Senshio (angivet i afsnit 6).
- hvis du har eller nogensinde har haft en blodprop i en vene (trombose), f.eks. i dine ben (dyb venetrombose), lunger (lungeemboli) eller øjne (retinal trombose).
- hvis du har uforklarlig blødning fra skeden.
- hvis din læge mener, at du kunne have brystkræft, eller du er i behandling for brystkræft.
- hvis din læge mener, at du kunne have, eller du er i behandling for kræft, som er følsom over for østrogener, som f.eks. livmoderkræft.
- hvis din livmoderslimhinde er væsentligt fortykket, som f.eks. ved endometriehypertrofi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Når du er startet på Senshio, skal du møde op hos lægen til regelmæssige kontroller (mindst en gang om året). Ved disse kontroller kan du tale med lægen om fordele og risici ved at fortsætte med Senshio.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Senshio, hvis et eller flere af nedenstående punkter gælder dig.

- Et nært familiemedlem har haft en blodprop i benet, lungerne eller andet organ.
- Du er svært overvægtig (BMI >30 kg/m²).
- Du har en sygdom i immunsystemet, der kaldes systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Du har haft et slagtilfælde, eller hvis din læge har fortalt dig, at du har høj risiko for at få et.
- Du lider af andre gynækologiske sygdomme (ud over atrofi af vulva og vagina).
- Du har haft brystkræft.

Mens du tager Senshio

- Hvis du ikke er i stand til at gå i længere tid, eller du sidder ned i længere tid ad gangen i samme stilling på grund af en større operation, skade eller sygdom, kan det forhindre god blodcirkulation, og det kan midlertidigt øge risikoen for blodpropper. Du bør derfor straks tale med din læge. Din læge vil muligvis anbefale dig at standse din behandling i mindst 4 til 6 uger før en større operation eller ved længere tids sengeligning som følge af en skade eller sygdom. Behandling med Senshio kan påbegyndes igen, så snart du får din mobilitet tilbage og efter aftale med din læge.
- Hvis du bløder fra skeden, mens du tager Senshio eller kort tid efter, at du er holdt op med at tage det, **skal du kontakte din læge**.
- Hvis du får tegn på en blodprop, som f.eks. smertefuld hævelse og rødme i benet, pludselige smerter i brystet, vejtrækningsbesvær eller et slagtilfælde, mens du tager Senshio, **skal du straks holde op med at tage Senshio og kontakte en læge**.

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn eller unge. Dette lægemiddel er kun beregnet til kvinder efter overgangsalderen.

Brug af anden medicin sammen med Senshio

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Senshio sammen med nogen af disse lægemidler

- Østrogener.
- Alle andre lægemidler, som tilhører gruppen SERM'er (selektive østrogen-receptor-modulatorer), som f.eks. tamoxifen, toremifen, bazedoxifen og raloxifen.

Kontakt lægen, før du tager Senshio sammen med:

- Fluconazol (en medicin, som tages gennem munden, og som bruges til behandling af svampeinfektion), da dette kan øge mængden af ospemifen i dit blod. Din læge kan overveje at stoppe behandlingen med Senshio, mens du tager fluconazol.
- Nogen af følgende lægemidler, da de kan medføre nedsat virkning af Senshio:
 - Rifampicin og rifabutin, som almindeligvis bruges til behandling af tuberkulose.
 - Carbamazepin og phenytoin, som bruges til behandling af kramper/krampetrækninger (antiepileptika).
 - Prikbladet perikon (St Johns wort), et naturlægemiddel, som somme tider bruges til behandling af depression.
 - Orlistat, som somme tider bruges til behandling af overvægt.
- Nogen af følgende lægemidler, da koncentrationen af disse kan øges, når du tager Senshio:
 - Metformin, som bruges til behandling af type II-diabetes.
 - Aciclovir, som bruges til behandling af forkølelsessår og herpes på kønsdelene.

- Ganciclovir, som bruges til behandling af infektioner, som skyldes en virus, der kaldes cytomegalovirus.
- Oxaliplatin, som bruges til behandling af fremskreden (metastaserende) tyktarmskræft (kolon) eller endetarmskræft (rektum).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Senshio er kun beregnet til brug til postmenopausale kvinder. Det må ikke tages af kvinder, som er gravide, som stadig kan få børn eller ammer. Det skyldes, at der ikke findes data for anvendelse af Senshio til gravide eller præmenopausale kvinder eller kvinder, som ammer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Senshio. Behandlingen skal straks stoppes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Senshio har ingen eller en meget lille påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Senshio indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Senshio indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Senshio

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet, som tages gennem munden på samme tidspunkt hver dag. Senshio skal tages i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal synkes hele sammen med mad.

Senshio skal tages hver dag, så længe din læge har ordineret det.

Patienter med leversygdom

Du bør ikke tage denne medicin, hvis du har alvorligt nedsat leverfunktion.

Hvis du har taget for meget Senshio

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage Senshio

Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du tage den glemte tablet (i forbindelse med et måltid), så snart du husker det samme dag. Du må ikke tage to tabletter på én dag som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at bruge Senshio

Du vil ikke drage fordel af virkningen af Senshio, hvis du holder op med at tage det uden først at have talt med din læge. Din læge vil forklare virkningen af at stoppe behandlingen og kan også drøfte andre behandlingstilbud med dig.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i skeden, som skyldes svamp (vaginal trøske)
- Hedestigninger (herunder kraftig svedtendens)
- Muskelkramper
- Udflåd fra skeden
- Udslæt
- Hovedpine
- Blødning fra skeden

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Fortykket livmoderslimhinde (endometrium) konstateret ved ultralydsscanning (hypertrofisk endometrium).
- En allergisk reaktion. Symptomer på en allergisk reaktion kan inkludere udslæt, kløe, hævelser i huden (urticaria), hævelser i tunge eller hals, som kan forårsage vejtræknings- eller synkebesvær.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisteren efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Senshio indeholder:

- Aktivt stof: ospemifen. Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg ospemifen.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: Kolloid siliciumdioxid (E551), magnesiumstearat (E578), mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), povidon (E1201), prægelatiniseret stivelse (majs), natriumstivelsesglykolat (type A) (se punkt 2 "Senshio indeholder natrium").
 - Filmovertræk: Hypromellose (E464), lactosemonohydrat (se punkt 2 "Senshio indeholder lactose"), titandioxid (E171), triacetin (E1518), polyethylenglykol (E1521).

Udseende og pakningsstørrelser

Senshio 60 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er ovale, bikonvekse, mathvide, filmovertrukne tabletter (ca. 12 mm lang gange 6,45 mm bred), der er præget med "60" på den ene side.

De er pakket i blistre og fås i pakningsstørrelser på 7, 28 eller 84 filmovertrokkne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederlandene

Fremstiller

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederlandene

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>