

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Senshio 60 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Ospemifen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 1,82 mg Lactose als Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Ovale, bikonvexe, weiße bis fast weiße, 12 mm x 6,45 mm große Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „60“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Senshio wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 60-mg-Tablette einmal täglich zu einer Mahlzeit, jeden Tag zur gleichen Uhrzeit, eingenommen.

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese zu einer Mahlzeit nachgeholt werden, sobald die Patientin daran denkt. Am selben Tag sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden.

#### *Ältere Patientinnen*

Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patientinnen mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patientinnen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde Ospemifen nicht untersucht, daher wird Senshio für die Anwendung bei diesen Patientinnen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet Behandlung der mittelschweren bis schweren VVA bei postmenopausalen Frauen keinen relevanten Nutzen von Ospemifen bei Kindern und Jugendlichen.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette ist einmal täglich zu einer Mahlzeit unzerkaut einzunehmen, und zwar jeden Tag zur gleichen Uhrzeit.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktuell aktive oder anamnestisch bekannte venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs) wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Netzhautvenenthrombose.
- Ungeklärte vaginale Blutungen.
- Patientinnen mit Verdacht auf Mammakarzinom oder Patientinnen, welche wegen eines Mammakarzinoms aktiv (auch adjuvant) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Verdacht auf oder aktives geschlechtshormonabhängiges Malignom (z. B. Endometriumkarzinom).
- Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen einer Endometriumhyperplasie; die Sicherheit in dieser Patientinnengruppe wurde nicht untersucht.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie sollte mit der Ospemifen-Therapie nur dann begonnen werden, wenn die Lebensqualität durch die Symptome beeinträchtigt wird, z. B. durch Dyspareunie und Scheidentrockenheit. In allen Fällen ist mindestens jährlich eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung von weiteren menopausalen Symptomen, Auswirkungen auf Gebärmutter- und Brustgewebe, thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken. Die Behandlung mit Ospemifen sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.

#### Befunde zu den Wirkungen auf die Gebärmutterschleimhaut

In klinischen Studien wurde nach 12 Monaten eine mittlere Zunahme der Gebärmutterschleimhautdicke um 0,8 mm (durch Ultraschalluntersuchung wie im Prüfplan vorgegeben) festgestellt; in der mit Ospemifen behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe kein vermehrtes Auftreten von vaginalen Blutungen oder Schmierblutungen (Spotting) beobachtet. Wenn es unter der Therapie zu Blutungen oder Schmierblutungen kommt oder diese nach Absetzen der Behandlung anhalten, sollte zum Ausschluss eines Endometriummalignoms stets eine Abklärung erfolgen, ggf. auch mit einer Endometriumbiopsie. Die Endometriumhyperplasie-Inzidenz betrug nach 1-jähriger Behandlung 0,3% (1 Fall bei 317 Biopsien), wobei die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls bei 1,74% lag (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen, die bis zu 1 Jahr eine Behandlung mit Ospemifen erhielten, wurden benigne Endometriumpolypen in 0,4% der Fälle berichtet, bei den mit Placebo behandelten Frauen in 0,2% der Fälle.

#### Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Das Risiko für VTE (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) ist bei anderen selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) erhöht. Ein mit Ospemifen verbundenes VTE-Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für VTE umfassen fortgeschrittenes Lebensalter, VTE in der Familienanamnese, schwere Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) und systemischer Lupus erythematodes (SLE). Das VTE-Risiko ist vorübergehend erhöht bei längerer Immobilisation, schwerem Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff. Ospemifen sollte mindestens 4 bis 6 Wochen vor und während längerer Immobilisationsphasen (z. B. während postoperativer Rekonvaleszenz, bei längerer Bettruhe) abgesetzt werden. Die Behandlung sollte erst nach erfolgter Mobilisation der Patientin wiederaufgenommen werden.

Wenn sich nach Therapiebeginn eine VTE entwickelt, ist die Behandlung abzusetzen. Die Patientinnen sind anzuweisen, sich sofort mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn es bei ihnen zu einem möglichen thromboembolischen Symptom (z. B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzlich einsetzende Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe) kommt.

#### Zerebrovaskuläre Ereignisse

Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse ist bei anderen SERMs möglicherweise erhöht. Ein mit Ospemifen verbundenes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse kann nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bei der Verordnung von Ospemifen bei postmenopausalen Frauen mit Schlaganfallanamnese oder sonstigen signifikanten Risikofaktoren für einen Schlaganfall berücksichtigt werden.

#### Vorbestehende pathologische gynäkologische Befunde außer Anzeichen einer vaginalen Atrophie

Zur Anwendung von Ospemifen bei Patientinnen mit anderen gynäkologischen Auffälligkeiten liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor. Es wird empfohlen, jeden zusätzlich vorliegenden pathologischen Befund entsprechend abzuklären und zu behandeln, bevor die Behandlung mit Ospemifen begonnen wird.

#### Mammakarzinom

Ospemifen wurde bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Mammakarzinom im Rahmen von klinischen Studien nicht untersucht. Zur gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, welche in der Behandlung von Mammakarzinomen im Frühstadium oder im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden, liegen keine Daten vor. Daher soll Ospemifen zur Behandlung der VVA erst nach Abschluss der Mammakarzinom-Behandlung, einschließlich einer eventuellen adjuvanten Therapie, angewendet werden.

#### Hitzewallungen

Ospemifen kann die Inzidenz von Hitzewallungen erhöhen und ist bei der Reduktion von Hitzewallungen infolge Östrogenmangels nicht wirksam. Bei manchen asymptomatischen Patientinnen können nach Therapiebeginn Hitzewallungen auftreten. Etwa 1% der Studienteilnehmerinnen im klinischen Entwicklungsprogramm der Phase 2/3 brachen die Behandlung wegen Hitzewallungen ab.

#### Gleichzeitige Anwendung von Senshio mit Fluconazol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ospemifen mit Fluconazol wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies aufgrund eingeschränkter Toleranz notwendig ist, sollte Ospemifen während der Dauer der Behandlung mit Fluconazol nicht angewendet werden.

#### Lactose-Gehalt

Senshio enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Natrium-Gehalt

Senshio enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ospemifen

Fluconazol, ein mäßiger CYP3A- / mäßiger CYP2C9- / starker CYP2C19-Inhibitor, bewirkte einen 2,7-fachen Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) von Ospemifen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ospemifen mit jeglichen Arzneimitteln, welche sowohl die CYP3A4- als auch die CYP2C9-Aktivität hemmen (z. B. Fluconazol), mit einem ähnlichen Anstieg der Ospemifen-Exposition zu rechnen ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ospemifen mit Fluconazol wird deshalb zur Vorsicht geraten. Bei eingeschränkter Ospemifen-Toleranz sollte Ospemifen während der Dauer der Behandlung mit Fluconazol nicht angewendet werden.

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor und moderater P-Glycoprotein-Inhibitor, bewirkte einen 1,4-fachen Anstieg der AUC von Ospemifen. Angesichts der inhärenten pharmakokinetischen Variabilität von Ospemifen wird dieser Anstieg nicht als klinisch relevant angesehen. Es besteht daher kein Anlass, damit zu rechnen, dass starke CYP3A4-Inhibitoren eine klinisch bedeutsame Veränderung der Ospemifen-Exposition bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Ospemifen mit starken/mäßigen CYP3A4-Inhibitoren sollte bei Patientinnen vermieden werden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund anamnestischer Daten/früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt ist, dass es sich bei ihnen um schlechte CYP2C9-Metabolisiererinnen handelt, bzw. wenn ein solcher Verdacht besteht.

Rifampicin, ein starker CYP3A- / CYP2C9-Enzyminduktor, bewirkte eine Abnahme der AUC von Ospemifen um 58%. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ospemifen mit starken Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Rifabutin mit einer Abnahme der Ospemifen-Exposition und daher möglicherweise mit einer Abschwächung der klinischen Wirkung zu rechnen.

Die Hemmung von UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 oder UGT1A8 kann möglicherweise die Glucuronidierung von Ospemifen und/oder 4-Hydroxyospemifen beeinflussen.

Bei gesunden Versuchspersonen wird die Resorption von Ospemifen bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Omeprazol, einem Wirkstoff, welcher den pH-Wert des Magens anhebt, nicht beeinflusst.

#### Wirkungen von Ospemifen auf andere Arzneimittel

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden durchgeführt mit Testsubstraten für CYP2C9 (Warfarin), CYP3A4 (Midazolam), CYP2C19 und CYP3A4 (Omeprazol) sowie CYP2B6 (Bupropion). Ospemifen bewirkte keine klinisch bedeutsame Veränderung der Exposition gegenüber diesen Substraten; dies weist darauf hin, dass Ospemifen diese Enzymaktivitäten *in vivo* nicht in klinisch relevantem Umfang beeinträchtigt.

Ospemifen und sein Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen hemmten den organischen Kationentransporter (OCT)1 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Daher kann Ospemifen einen Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln bewirken, bei denen es sich um OCT1-Substrate handelt (z. B. Metformin, Aciclovir, Ganciclovir und Oxaliplatin).

*In vitro* hemmten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen die Glucuronidierung hauptsächlich durch UGT1A3 und UGT1A9 in klinisch relevanten Konzentrationen. Die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die hauptsächlich über UGT1A3 und UGT1A9 metabolisiert werden, könnte bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ospemifen möglicherweise beeinträchtigt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung von Ospemifen mit Östrogenen oder anderen SERMs, wie z. B. Tamoxifen, Toremifen, Bazedoxifen und Raloxifen, wurde nicht untersucht, und die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Aufgrund seiner Lipophilie und Resorptionscharakteristika kann eine Wechselwirkung zwischen Ospemifen und Arzneimitteln wie Orlistat nicht ausgeschlossen werden. Daher ist bei der

Kombination von Ospemifen mit Orlistat Vorsicht geboten. Die Patientin ist auf eine Abnahme der Wirksamkeit von Ospemifen klinisch zu überwachen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Senshio ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen und sollte bei gebärfähigen Frauen nicht angewendet werden. Beim Eintritt einer Schwangerschaft unter der Behandlung mit Ospemifen ist dieses sofort abzusetzen.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Ospemifen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

##### Stillzeit

Senshio darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Senshio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Als häufigste Nebenwirkungen sind Hitzewallungen gemeldet worden (7,5 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse (bevorzugter Begriff) und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginale Candidiasis / Pilzinfektionen	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	Arzneimittelüberempfindlichkeit <sup>b</sup> , Überempfindlichkeit <sup>b</sup> , geschwollene Zunge
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz <sup>c</sup>	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen <sup>d</sup>	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (einschließlich erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag)	Juckreiz, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss, Ausfluss aus dem Genitalbereich, vaginale Blutung	Endometriumhypertrophie <sup>a</sup> (sonographisch bestimmte Gebärmutter-schleimhautdicke)

<sup>a</sup> Endometriumhypertrophie ist ein Begriff aus der MedDRA-Terminologie und bezeichnet sonographische Befunde hinsichtlich der Gebärmutter Schleimhautdicke.

<sup>b</sup> Berichtet wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich unter Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufgeführter Nebenwirkungen, geschwollener Zunge, Rachenödem und Rachenverengung.

<sup>c</sup> Die in der Tabelle angegebene Häufigkeit von Kopfschmerzen ist die in den klinischen Prüfungen der Phase 2/3 errechnete Häufigkeit, die zwischen der Behandlungsgruppe mit 60 mg Ospemifen (5,4 %) und der Placebo-Gruppe (5,9 %) vergleichbar war.

<sup>d</sup> Hitzewallungen mit Hyperhidrose

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Ospemifen wurde Versuchspersonen in Einzeldosen von bis zu 800 mg/Tag und bei wiederholter Gabe in Dosen von bis zu 240 mg/Tag über 7 Tage und in Dosen von bis zu 200 mg/Tag über 12 Wochen verabreicht. Für Ospemifen ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei einer Überdosierung sollten entsprechend den Anzeichen und Symptomen der Patientin allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren; ATC-Code: G03XC05

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Ospemifen ist ein nichtsteroidaler selektiver Östrogenrezeptormodulator.

Postmenopausal auftretende Abnahmen der Östrogenspiegel führen zu VVA; charakterisiert ist diese durch eine verminderte Reifung der Scheidenepithelzellen, einen fortschreitenden Rückgang der Gefäßversorgung vaginaler Gewebe und eine verminderte Lubrikation. Der Glycogengehalt der Scheidenepithelzellen nimmt ebenfalls ab, mit konsekutiv verminderter Besiedlung durch Laktobazillen und erhöhtem vaginalem pH-Wert. Diese Veränderungen führen zu klinischen Zeichen wie vaginale Trockenheit, Rötung, Petechien, Blässe und leichte Verletzlichkeit der Scheidenschleimhaut. Darüber hinaus können diese Veränderungen zu chronischen Symptomen im Zusammenhang mit einer VVA führen, wobei es sich bei der Scheidentrockenheit und der Dyspareunie um die häufigsten Beschwerden handelt.

Die biologischen Wirkungen von Ospemifen werden vermittelt durch die Bindung von Ospemifen und seinem Hauptmetaboliten an Östrogenrezeptoren. Der relative Beitrag des Metaboliten zur pharmakologischen Wirkung wird auf etwa 40% geschätzt. Diese Bindung führt sowohl zur Aktivierung bestimmter östrogenen Signalwege (Agonismus) als auch zur Blockade anderer östrogenen Signalwege (Antagonismus). Das Profil der biologischen Aktivität beim Menschen wird vorwiegend von der Muttersubstanz bestimmt.

Nichtklinische Befunde zeigen, dass Ospemifen und sein Hauptmetabolit in der Vagina eine östrogenähnliche Wirkung entfalten und dadurch eine vermehrte Zellreifung und Schleimbildung des Scheidenepithels bewirken. In der Brustdrüse besitzen sie eine vorwiegend östrogenantagonistische Wirkung. Im Skelett besitzt Ospemifen eine agonistenähnliche Aktivität. Im Uterus entfalten

Ospemifen und sein Hauptmetabolit schwache partiell agonistische/antagonistische Wirkungen. Diese präklinischen Befunde stehen im Einklang mit Befunden aus klinischen Studien, in denen Ospemifen günstige Wirkungen auf die vaginale Physiologie ohne evidente östrogenartige Wirkungen auf das Brustgewebe (siehe Zwischenüberschrift „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“) zeigte.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Bestimmung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Ospemifen erfolgte in erster Linie in zwei multizentrischen, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von jeweils 12 Wochen (Studien 15-50310 und 15-50821) sowie in einer dritten Studie, einer 52-wöchigen Langzeit-Sicherheitsstudie (Studie 15-50718), welche jeweils an postmenopausalen Patientinnen mit VVA durchgeführt wurden. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.102 Patientinnen 60 mg Ospemifen und 787 Patientinnen Placebo.

In den beiden 12-wöchigen Studien (Studien 15-50310 und 15-50821) erhielten 739 Patientinnen Ospemifen und 724 Patientinnen Placebo. Alle Patientinnen erhielten ein nichthormonelles vaginales Gleitmittel zur Anwendung je nach Bedarf; daher sind die in der Ospemifen-Behandlungsgruppe beobachteten Effekte auf die Wirksamkeitsendpunkte als Wirkungen zu werten, die zusätzlich zu den durch das Gleitmittel alleine erzielten erreicht wurden. Das Untersuchungskollektiv bestand aus generell gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 41 und 80 Jahren (mittleres Alter = 59 Jahre), welche bei Baseline im Vaginalabstrich  $\leq 5,0\%$  oberflächliche Zellen und einen vaginalen pH-Wert  $> 5,0$  aufwiesen und ferner mindestens ein Symptom einer mittelschweren oder schweren VVA aufweisen mussten, wobei die Patientinnen das sie am stärksten belastende Symptom auswählen mussten. Es gab vier koprimary Endpunkte, für welche die Veränderung gegenüber Baseline erfasst wurde: prozentualer Anteil von Parabasalzellen und oberflächlichen Zellen im Vaginalabstrich, vaginaler pH-Wert und am stärksten belastendes Symptom der VVA (Trockenheit oder Dyspareunie).

Bei der Langzeitstudie (Studie 15-50718) handelte es sich um eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie bei 426 postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus. Von den 426 in die Studie aufgenommenen Patientinnen wurden 363 (85,2%) auf die einmal tägliche orale Gabe von Ospemifen 60 mg und 63 (14,8%) auf Placebo randomisiert. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen lag in der mit Ospemifen 60 mg behandelten Gruppe bei 61,7 Jahren und in der Placebogruppe bei 62,9 Jahren.

### Klinische Wirksamkeit

#### *Physiologisches Ansprechen (objektive Messgrößen)*

Ospemifen (OSP) bewirkte eine Besserung der postmenopausalen physiologischen Veränderungen. In den beiden separat durchgeführten 12-wöchigen zulassungsrelevanten Studien (Studie 15-50310 und 15-50821) war die Behandlung mit Ospemifen im Vergleich zu Placebo nach 4 und 12 Wochen mit einer jeweils gegenüber Baseline erhobenen statistisch signifikanten mittleren Abnahme des prozentualen Anteils von Parabasalzellen und des vaginalen pH-Werts und einer ebenfalls gegenüber Baseline erhobenen statistisch signifikanten mittleren Zunahme des prozentualen Anteils oberflächlicher Zellen verbunden (für jeden Parameter  $p < 0,001$  vs. Placebo). Diese Verbesserungen bei den objektiven Messgrößen (oberflächliche Zellen, Parabasalzellen und pH-Wert) wurden bei den mit Ospemifen behandelten Patientinnen in einer Langzeitstudie bis zur Woche 52 aufrechterhalten. Die Effektgröße war in allen drei Studien (Studien 15-50310 und 15-50821 und 15-50718) vergleichbar.

#### *Symptome (subjektive Messgrößen)*

Das am stärksten belastende Symptom wurde anhand des folgenden Intensitätsscores bei Baseline sowie nach 4 und 12 Wochen beurteilt: keine Beschwerden = 0, leichte Beschwerden = 1, mittelstarke Beschwerden = 2, starke Beschwerden = 3. In Tabelle 2 ist die mittlere Veränderung des Intensitätsscores des am stärksten belastenden Symptoms nach 12 Wochen mit den entsprechenden teststatistischen Ergebnissen für den Unterschied gegenüber Placebo für die Studien 15-50310 und 15-50821 aufgeführt.

**Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsanalyse - Veränderung des am stärksten belastenden Symptoms von Baseline bis Woche 12 (ITT, LOCF)**

Studie	Trockenheit			Dyspareunie		
	60 mg OSP	Placebo	p-Wert (P)	60 mg OSP	Placebo	p-Wert (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

In Tabelle 3 ist der prozentuale Anteil der Studienteilnehmerinnen angegeben, von denen nach 12 Wochen über eine Veränderung ihres am stärksten belastenden Symptoms berichtet wurde. „Besserung“ war definiert als Rückgang des Intensitätsscores um mindestens 1 Punkt. „Rückbildung“ war definiert als Beschwerdefreiheit oder nur noch leichte Beschwerden nach 12 Wochen.

Eine „erhebliche Besserung“ lag nur dann vor, wenn bei einer Patientin für das sie am stärksten belastende Symptom bei Baseline mittelstarke oder starke Beschwerden angegeben worden waren und sich diese von starken zu leichten Beschwerden oder von starken bzw. mittelstarken Beschwerden zur Beschwerdefreiheit zurückgebildet hatten.

**Tabelle 3: Prozentualer Anteil von Patientinnen mit Besserung, Rückbildung oder erheblicher Besserung des sie am stärksten belastenden Symptoms nach 12 Wochen unter Ospemifen (OSP) vs. Placebo (ITT, LOCF)**

	Besserung		„Relief“		Erhebliche Besserung	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studie 15-50310 Trockenheit	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	p=0,0101		p=0,0140		p=0,0172	
Studie 15-50821 Trockenheit	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	

Bei der Besserung des am stärksten belastenden Symptoms von Baseline bis Woche 4 war in beiden Studien ein Trend zugunsten von Ospemifen gegenüber Placebo zu beobachten; allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

#### Klinische Sicherheit

Im Durchschnitt aller placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit Ospemifen traten tiefe Venenthrombosen unter 60 mg Ospemifen mit einer Häufigkeit von etwa 3,65 Fällen pro 1.000 Patientinnenjahre (95%-Konfidenzintervall: 0,44 bis 13,19) und unter Placebo mit einer Häufigkeit von 3,66 Fällen pro 1.000 Patientinnenjahre (95%-Konfidenzintervall: 0,09 bis 20,41; relatives Risiko 1,0) auf.

Die endometriale Sicherheit bei Frauen wurde in den beiden 12-wöchigen Phase-3-Studien (Studien 15-50310 und 15-50821: Ospemifen, n=302; Placebo, n=301) bei Baseline und nach 12 Wochen beurteilt. Bei Studienteilnehmerinnen, welche die Verlängerung von Studie 15-50310 abgeschlossen haben (Ospemifen, n=41; Placebo, n=18), und bei Patientinnen in der 52-wöchigen Langzeit-Sicherheitsstudie (Studie 15-50718: Ospemifen, n=276; Placebo, n=46) wurde die

endometriale Sicherheit anhand von Endometriumbiopsien bei Baseline und nach 12 Monaten untersucht. Bei insgesamt 317 Patientinnen unter Ospemifen und 64 unter Placebo wurde sowohl bei Baseline als auch nach 52 Wochen eine Biopsie durchgeführt. Über Fälle einer Endometriumhyperplasie wurde zu keinem der beiden Zeitpunkte berichtet.

Eine einzige Patientin (0,3%) in der Ospemifengruppe entwickelte 88 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats eine Endometriumhyperplasie (einfache Hyperplasie ohne Atypie). Bei keiner der Patientinnen in beiden Gruppen kam es während der Studien zu einem Endometrium- oder Mammakarzinom. Im Durchschnitt aller placebokontrollierten klinischen Prüfungen bestand zwischen Ospemifen und Placebo bei den die Mammatae betreffenden unerwünschten Ereignissen kein signifikanter Unterschied. Die Inzidenz auffälliger, klinisch jedoch nicht relevanter Befunde bei der Brustpalpation und Mammographie ging im Verlauf der einjährigen Studie (Studie 15-50718) im Kollektiv der mit Ospemifen 60 mg behandelten Patientinnen von 1,6% auf 0,6% bzw. von 11,8% auf 8,1% zurück. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die Inzidenz auffälliger, klinisch nicht relevanter Befunde bei der Mammographie im Placebokollektiv von 6,5% auf 8,3%. In der Placebogruppe lagen weder bei Baseline noch am Studienende auffällige Befunde bei der Brustpalpation vor.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ospemifen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet VVA gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Ospemifen wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die  $T_{max}$  etwa 3-4 Stunden beträgt, wenn das Arzneimittel zu einer Mahlzeit eingenommen wird. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ospemifen wurde nicht ermittelt. Nach wiederholter Verabreichung von einmal täglich 60 mg Ospemifen bei Einnahme des Arzneimittels zu einer Mahlzeit betrug die mittlere  $C_{max}$  von Ospemifen 785 ng/ml und die mittlere  $AUC_{0-24h}$  5.448 ng•h/ml.

Wenn Ospemifen zu einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wird, ist die  $C_{max}$  im Vergleich zur Einnahme unter Nüchternbedingungen um den Faktor 2,5 und die AUC um den Faktor 1,9 höher, bei gleichzeitig geringerer Variabilität. In zwei Studien zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, die mit anderen Tablettenformulierungen als der kommerziellen Formulierung durchgeführt wurden, bewirkte eine fettarme Mahlzeit einen etwa zweifachen Anstieg der Ospemifen-Exposition und eine fettreiche Mahlzeit einen etwa dreifachen Anstieg der Ospemifen-Exposition. Es wird empfohlen, Ospemifen zu einer Mahlzeit einzunehmen, und zwar jeden Tag zur gleichen Uhrzeit.

### Verteilung

Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen werden in hohem Maße (beide zu > 99%) an Serumproteine gebunden. Die Partitionierung von [ $^{14}C$ ]-Ospemifen (< 3%) und [ $^{14}C$ ]-4-Hydroxyospemifen (< 2%) in Plasma und Blutzellen ist gering. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 448 l.

### Biotransformation

Ospemifen und der Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen werden über verschiedene Stoffwechselwege metabolisiert. Die wichtigsten Enzyme dabei sind UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 und UGT1A8, sowie CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19. In einer Massenbilanzstudie beim Menschen wurde beobachtet, dass der Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen in Abhängigkeit von der Bildungsrate (mit einer  $t_{1/2}$ , die mit derjenigen der Muttersubstanz vergleichbar ist) eliminiert wird. Als hauptsächliche radioaktive Komponente sowohl im Plasma als auch in den Fäzes wurden Ospemifen und der Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen nachgewiesen. Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen machten etwa 20% bzw. 14%

der Gesamtradioaktivität im Serum aus. Die scheinbare Gesamtkörper-Clearance beträgt bei Ermittlung anhand eines populationspharmakokinetischen Modells 9,16 l/h.

In klinisch relevanten Konzentrationen bewirkten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen *in vitro* keine Hemmung oder Induktion der Aktivität von CYP450-Enzymen. *In vitro* hemmten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen die Glucuronidierung durch UGT1A3 und UGT1A9 in klinisch relevanten Konzentrationen. In *In-vitro*-Untersuchungen erwies sich Ospemifen als schwacher Inhibitor von CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 und CYP2D6. *In-vitro*-Untersuchungen haben ferner gezeigt, dass Ospemifen ein schwacher Induktor von CYP2B6 und CYP3A4 ist. In *In-vitro*-Untersuchungen bewirkten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen in klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von P-Glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), organischem Anionentransporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT2, organischem Anionentransporter (OAT) 1, OAT3 oder der Transportmechanismen über die Gallensalz-Exportpumpe (BSEP). Es ist nicht bekannt, ob Ospemifen im Darm ein BCRP-Substrat ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ospemifen zusammen mit einem BCRP-Inhibitor angewendet wird.

### Elimination

Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Ospemifen beträgt bei postmenopausalen Frauen etwa 25 Stunden. Nach oraler Verabreichung von [<sup>3</sup>H]-Ospemifen im Nüchternzustand wurden etwa 75% der Dosis mit den Fäzes und etwa 7% mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 0,2% der Ospemifendosis wurden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nach einer einzigen oralen Anwendung von 60 mg Ospemifen mit einer Mahlzeit wurden 17,9%, 10,0% und 1,4% der verabreichten Dosis mit den Fäzes als Ospemifen, 4-Hydroxyospemifen bzw. 4'-Hydroxyospemifen ausgeschieden. Der Verbleib der restlichen Fraktion ist nicht bekannt, kann aber möglicherweise durch die Bildung von Glucuronid-Metaboliten erklärt werden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Bei Einnahme zu einer Mahlzeit weist Ospemifen innerhalb des Dosisbereichs von 60 mg bis 240 mg eine lineare Pharmakokinetik auf.

### Besondere Populationen

#### *Alter*

Im untersuchten Altersbereich (40 bis 80 Jahre) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Ospemifen-Pharmakokinetik beobachtet. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen wurden mit Ospemifen keine pharmakokinetischen Untersuchungen durchgeführt.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die renale Clearance der unveränderten Muttersubstanz ist ein Eliminationsweg von untergeordneter Bedeutung; weniger als 0,2% der Ospemifendosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion war die Ospemifen-Exposition im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen um etwa 20% erhöht. Zwischen Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Versuchspersonen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet. Dieser Unterschied wird nicht als klinisch relevant angesehen, und bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Ospemifen wird primär in der Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Ospemifen wird bei leichter und mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Scores 5–9) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen nur geringfügig beeinträchtigt. Bei Patientinnen mit mäßig

eingeschränkter Leberfunktion war die Ospemifen- und 4-Hydroxyospemifen-Exposition etwa 30% bzw. 70% höher. Angesichts der inhärenten pharmakokinetischen Variabilität von Ospemifen werden diese Veränderungen der Pharmakokinetik von Ospemifen bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht als klinisch relevant angesehen. Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) wurde die Pharmakokinetik von Ospemifen nicht untersucht.

#### *Geschlecht*

Senshio ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen angezeigt.

#### *Ethnie*

Ethnisch bedingte pharmakokinetische Unterschiede wurden in den VVA-Studien an 1.091 postmenopausalen Frauen, darunter 93,1% weißer Hautfarbe, 3,9% schwarzer Hautfarbe, 1,8% asiatischer Ethnie und 1,1% sonstiger ethnischer Gruppen, untersucht. Zwischen diesen Gruppen waren bei den Ospemifen-Plasmakonzentrationen keine Unterschiede feststellbar; der Einfluss der Ethnie kann jedoch nicht abschließend bestimmt werden.

#### *Langsame CYP2C9-Metabolisiererinnen*

An der Metabolisierung von Ospemifen sind sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 beteiligt. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, bewirkte einen 1,4-fachen Anstieg der AUC von Ospemifen. Bei langsamen CYP2C9-Metabolisiererinnen kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren zu einem stärkeren Anstieg der systemischen Ospemifen-Konzentration führen. Daher ist die Anwendung von Ospemifen zusammen mit starken/mäßigen CYP3A4-Inhibitoren bei Patientinnen zu vermeiden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund von anamnestischen Angaben/Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt ist oder vermutet wird, dass sie langsame CYP2C9-Metabolisiererinnen sind.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Mäuse, Ratten, Hunde und Cynomolgusaffen waren Ovar, Uterus und Leber die Hauptzielorgane der Toxizität. Ospemifen-bedingte Veränderungen umfassten Follikelzysten der Ovarien, Atrophie des Endometriumstromas und Endometriumhypertrophie/-hyperplasie; diese entsprachen der pharmakologischen Wirkung von Ospemifen beim intakten Tier mit normalem Zyklus. In der Leber wurden eine Hepatozytenhypertrophie oder vermehrte Glykogenspeicherung beobachtet, Alaninaminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase (ALP) stiegen an. Insgesamt sind diese Befunde charakteristisch für eine Induktion von CYP-Isoenzymen und gelten als adaptive Reaktionen ohne histopathologische Hinweise auf eine Leberschädigung. Bei postmenopausalen Frauen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ospemifen behandelt wurden, wurden keine Veränderungen biochemischer Blutwerte wie ALT oder ALP festgestellt. Zusammenfassend werden die bei Versuchstieren in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung beobachteten Leberveränderungen als adaptive Veränderungen infolge der Enzyminduktion beurteilt. In Anbetracht des Fehlens klinischer Anzeichen einer Leberschädigung, sind diese Befunde wahrscheinlich kein Anlass für Sicherheitsbedenken beim Menschen.

Bei Untersuchungen in einer Standardatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsystemen war Ospemifen weder mutagen noch klastogen.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Mäusen verursachte Ospemifen ein vermehrtes Auftreten neoplastischer Veränderungen in Nebenniere und Ovar. Die systemische Exposition (AUC) im getesteten Dosisbereich entsprach dem 2,1-, 4,0- bzw. 4,7-fachen der AUC bei postmenopausalen Frauen, die 60 mg/Tag einnahmen. Bei den mit hohen Dosen behandelten Tieren fand sich in der Nebenniere eine erhöhte Inzidenz von Tumoren der subkapsulären Zellen und der Nebennierenrinde. Im Ovar wurden in allen Behandlungsgruppen vermehrt Keimstrang-Stromatumoren, tubulostromale Tumoren, Granulosazelltumoren und Luteome beobachtet.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten verursachte Ospemifen in allen Dosisstufen einen deutlichen Anstieg von überwiegend benignen Veränderungen am Thymus. Dieser Effekt war wahrscheinlich auf die antiöstrogene Wirkung von Ospemifen in diesem Zielgewebe zurückzuführen, wodurch der in der Pubertät von den Östrogenen in Gang gesetzte Prozess der physiologischen Thymusinvolution (Atrophie) abgeschwächt wird. In der Leber wurde bei allen Ospemifen-Dosisstufen ein Anstieg von Leberzelltumoren verzeichnet. Die systemische Exposition (AUC) betrug bei den verabreichten Dosen das 0,3-, 1,0- bzw. 1,2-Fache der AUC bei postmenopausalen Frauen, die 60 mg/Tag einnahmen.

Insgesamt wird angenommen, dass die Tumorentwicklung in diesen Studien bei Behandlung der Tiere während ihrer reproduktiven Phase auf nagerspezifische hormonelle Mechanismen zurückzuführen war; diese Befunde haben für postmenopausale Frauen wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

Ospemifen war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. In einer Zweigenerationen-Reproduktionsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung rief Ospemifen vermehrt Postimplantationsverluste, eine erhöhte Anzahl von Totgeburten sowie vermehrt postnatale Verluste der Jungtiere in der F1-Generation hervor. In der maternalen F0-Generation wurde eine signifikant verlängerte Gestationsdauer beobachtet. Alle Expositionen waren jedoch weit unterhalb der beim Menschen vorgesehenen Exposition. Die beobachteten Auswirkungen auf die Fortpflanzung werden auf die Östrogenrezeptor-Aktivität von Ospemifen zurückgeführt. Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E 578)  
Mannitol (E 421)  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Povidon (E 1201)  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)  
Lactose-Monohydrat  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin (E 1518)  
Macrogole (E 1521)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung. Packungen mit 7, 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Senshio 60 mg Filmtabletten  
Ospemifen

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Ospemifen.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten

7 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/978/001 7 Filmtabletten  
EU/1/14/978/002 28 Filmtabletten  
EU/1/14/978/003 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Senshio

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Senshio 60 mg Tabletten  
Ospemifen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Senshio 60 mg Filmtabletten Ospemifen

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Senshio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Senshio beachten?
3. Wie ist Senshio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Senshio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Senshio und wofür wird es angewendet?

Senshio enthält den Wirkstoff Ospemifen. Ospemifen gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die keine Hormone enthalten und als selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) bezeichnet werden.

**Senshio wird angewendet zur** Behandlung von Frauen mit mittelstarken bis starken postmenopausalen (d. h. nach den Wechseljahren auftretenden) Beschwerden innerhalb und außerhalb der Scheide, wie z. B. Juckreiz, Trockenheit, Brennen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie). Dies wird als vulvovaginale Atrophie bezeichnet. Hervorgerufen wird sie durch ein Absinken der Konzentrationen des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen in Ihrem Körper. Dies kann dazu führen, dass die Scheidenwand dünner wird. Es handelt sich dabei um einen nach den Wechseljahren (in der Postmenopause) natürlichen Vorgang.

**Senshio wirkt** ähnlich wie einige der positiven Effekte von Östrogen und kann so eine Besserung dieser Beschwerden und der Ursachen der vulvovaginalen Atrophie bewirken.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Senshio beachten?

### **Senshio darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ospemifen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie ein **Blutgerinnsel in einer Vene** (Thrombose), zum Beispiel in den Beinen (tiefe Venenthrombose), in der Lunge (Lungenembolie) oder in den Augen (Netzhautvenenthrombose) haben oder früher einmal hatten.
- wenn Sie **ungeklärte Blutungen aus der Scheide** haben.
- wenn Ihr Arzt den Verdacht hat, dass Sie möglicherweise an **Brustkrebs** leiden, oder wenn Sie derzeit wegen Brustkrebs behandelt werden.
- wenn Ihr Arzt den Verdacht hat, dass Sie möglicherweise an einer **hormonempfindlichen Krebserkrankung**, wie z. B. Gebärmutterkrebs, leiden oder wenn Sie deswegen derzeit behandelt werden.
- wenn Ihre **Gebärmutter schleimhaut übermäßig verdickt** ist, wie z. B. bei Endometriumhyperplasie.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Nachdem Sie mit der Behandlung mit Senshio begonnen haben, sollten Sie zu regelmäßigen Kontrollen (mindestens einmal jährlich) Ihren Arzt aufsuchen. Besprechen Sie bei diesen Kontrollen mit Ihrem Arzt auch den Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Behandlung mit Senshio.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Senshio einnehmen,** wenn einer der folgenden Umstände auf Sie zutrifft.

- Bei einem Ihrer nahen Verwandten ist es bereits einmal zu einem Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ gekommen.
- Sie sind stark übergewichtig (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Sie leiden an einer Autoimmunerkrankung, die als systemischer Lupus erythematoses (SLE) bezeichnet wird.
- Wenn Sie bereits einmal einen Schlaganfall (Apoplex) hatten oder wenn Ihr Arzt Sie darüber aufgeklärt hat, dass bei Ihnen ein hohes Schlaganfallrisiko besteht.
- Wenn bei Ihnen neben vulvovaginaler Atrophie noch weitere Frauenleiden vorliegen.
- Wenn Sie bereits einmal an Brustkrebs erkrankt waren.

### **Unter der Einnahme von Senshio ist Folgendes zu beachten:**

- Wenn Sie aufgrund eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer schweren Verletzung oder Erkrankung lange Zeit nicht gehen können oder lange Zeit in derselben Position sitzen müssen, kann dadurch die Durchblutung beeinträchtigt werden und Ihr Risiko für Blutgerinnsel vorübergehend steigen. In diesem Fall sollten Sie daher sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Vor einem geplanten größeren chirurgischen Eingriff oder während eines langen Zeitraums mit Bettruhe, z. B. aufgrund einer schweren Verletzung oder Erkrankung, kann Ihnen Ihr Arzt gegebenenfalls empfehlen, dieses Arzneimittel mindestens 4 bis 6 Wochen zuvor abzusetzen. Sobald Sie wieder auf den Beinen sind, kann die Behandlung mit Senshio nach Rücksprache mit Ihrem Arzt wieder begonnen werden.
- Wenn es bei Ihnen unter der Einnahme von Senshio oder kurz danach zu Blutungen aus der Scheide kommt, **müssen Sie mit Ihrem Arzt sprechen.**
- Wenn es bei Ihnen unter der Einnahme von Senshio zu Anzeichen eines Blutgerinnsels, wie z. B. schmerzhaft geschwollenen und geröteten Beinen, plötzlich auftretenden Schmerzen im Brustkorb, Atemnot oder einem Schlaganfall kommt, **müssen Sie Senshio absetzen und sich sofort an einen Arzt wenden.**

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder und Jugendliche gegeben werden. Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung bei Frauen nach den Wechseljahren vorgesehen.

### **Einnahme von Senshio zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. **Sie dürfen Senshio nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- Östrogene.
- Jedes andere Arzneimittel, das zur Klasse der so genannten SERMs gehört, wie z. B. Tamoxifen, Toremifen, Bazedoxifen und Raloxifen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Senshio zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- Fluconazol (ein Mittel zum Einnehmen zur Behandlung von Pilzinfektionen), da dieses die im Blut vorhandene Menge an Ospemifen erhöhen kann. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit Senshio gegebenenfalls unterbrechen, während Sie Fluconazol einnehmen.
- Jedes der folgenden Arzneimittel, die zu einer Abschwächung der Wirkung von Senshio führen können:
  - Rifampicin und Rifabutin, die häufig zur Behandlung der Tuberkulose angewendet werden.
  - Carbamazepin und Phenytoin, die zur Behandlung von Krampfanfällen angewendet werden (Antikonvulsiva).
  - Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel, das gelegentlich zur Behandlung von Depressionen angewendet wird.
  - Orlistat, welches gelegentlich zur Behandlung der Fettleibigkeit angewendet wird.
- Jedes der folgenden Arzneimittel, da deren Konzentrationen unter der Einnahme von Senshio ansteigen können:
  - Metformin, das zur Behandlung des Typ-II-Diabetes angewendet wird.
  - Aciclovir, das zur Behandlung von Fieberbläschen und Genitalherpes angewendet wird.
  - Ganciclovir, das zur Behandlung von Infektionen angewendet wird, welche vom so genannten Zytomegalievirus hervorgerufen werden.
  - Oxaliplatin, ein Krebsmittel, das bei fortgeschrittenem (metastasiertem) Dickdarm- oder Enddarmkrebs angewendet wird.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Senshio ist nur zur Anwendung bei Frauen nach den Wechseljahren vorgesehen. Es darf nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder noch ein Kind bekommen könnten oder die stillen. Zur Anwendung von Senshio bei Schwangeren oder Frauen vor den Wechseljahren sowie bei Frauen, die stillen, liegen keine Daten vor.

**Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie unter der Behandlung mit Senshio schwanger werden;** Senshio ist sofort abzusetzen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Senshio hat keinen oder einen sehr geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Senshio enthält Lactose.**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **Senshio enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist Senshio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich zur gleichen Uhrzeit eingenommen. Senshio sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sind unzerkaut zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Senshio muss so lange jeden Tag eingenommen werden, wie es Ihr Arzt anordnet.

#### **Patientinnen mit Lebererkrankung**

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion wird dieses Arzneimittel nicht empfohlen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Senshio eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Senshio vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, sollten Sie die vergessene Tabletteneinnahme (zu einer Mahlzeit) am selben Tag nachholen, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie an einem Tag nicht zwei Tabletten ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Senshio abbrechen**

Wenn Sie die Anwendung von Senshio ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen, werden Sie von den Wirkungen von Senshio nicht profitieren. Ihr Arzt wird Ihnen die Auswirkungen eines Abbruchs der Behandlung erläutern. Er wird auch andere Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Eine Pilzinfektion des Genitalbereichs (Soor)
- Hitzewallungen (einschließlich übermäßiges Schwitzen)
- Muskelkrämpfe
- Scheidenausfluss, Ausfluss aus dem Genitalbereich
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Vaginale Blutung

#### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium), festgestellt bei einer Ultraschalluntersuchung (Endometriumhypertrophie).
- Eine allergische Reaktion. Zu den Symptomen einer allergischen Reaktion können Hautausschlag, Hautjucken, Nesselsucht (Urtikaria) sowie ein Anschwellen der Zunge und des Rachens gehören, was zu Atemnot und Schluckbeschwerden führen kann.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Senshio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Senshio enthält

- Der Wirkstoff ist Ospemifen. Jede Filmtablette enthält 60 mg Ospemifen.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - o **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 578), Mannitol (E 421), mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon (E 1201), vorverkleisterte Stärke (Mais), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (siehe Abschnitt 2 „Senshio enthält Natrium“).
  - o **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Senshio enthält Lactose“), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Polyethylenglycol (E 1521).

### Wie Senshio aussieht und Inhalt der Packung

Bei Senshio 60-mg-Filmtabletten (Tabletten) handelt es sich um ovale, gewölbte, weiße bis fast weiße (ca. 12 mm lange und 6,45 mm breite) Filmtabletten, mit der Prägung „60“ auf einer Seite.

Sie sind in Blisterpackungen verpackt und stehen in Packungsgrößen zu 7, 28 oder 84 Filmtabletten zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Niederlande

### Hersteller

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**ES**

Shionogi SLU

Tel: +34 911 239 258

contacta@shionogi.eu

**PT**

Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.

Tel: +351215810558

info@lifewell.pt

**DE**

Shionogi GmbH

Tel: +49 (0) 30 2062980 66

kontakt@shionogi.eu

**IT**

Shionogi Srl

Tel: +39 06 94 805 118

contattaci@shionogi.eu

**FR**

Shionogi SAS

Tél: +33 (0) 186655806

contactfrance@shionogi.eu

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.