

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Senshio 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg ospemifeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,82 mg laktoosia monohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen tai luonnonvalkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 12 mm x 6,45 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”60”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Senshio on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean oireisen ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian hoitoon menopaussin ohittaneille naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi 60 mg:n tabletti kerran päivässä ruoan kanssa samaan kellonaikaan joka päivä.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen on otettava se ruoan kanssa heti muistaessaan. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät (>65-vuotiaat)

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ospemifeenia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille. Sen vuoksi Senshio-valmisteen käyttöä näille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ospemifeenia pediatristen potilaiden hoitoon käyttöaiheessa kohtalaisen tai vaikean oireisen ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian hoito menopaussin ohittaneilla naisilla.

Antotapa

Suun kautta.

Yksi tabletti niellään kokonaisena kerran päivässä ruoan kanssa ja se pitää ottaa samaan kellonaikaan joka päivä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivisessa vaiheessa olevat tai aiemmin esiintyneet laskimon tromboembooliset tapahtumat (VTE-tapahtumat), mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa ja silmän verkkokalvon laskimotukos.

Selittämätön verenvuoto emättimestä.

Potilaat, joilla epäillään rintasyöpää tai jotka saavat parhaillaan hoitoa rintasyöpään (mukaan lukien liitännäishoito) (ks. kohta 4.4).

Epäilty tai aktiivisessa vaiheessa oleva sukupuolihormoneista riippuvainen maligniteetti (esim. kohdun limakalvon syöpä).

Potilaat, joilla on kohdun limakalvon hyperplasian merkkejä tai oireita, koska turvallisuutta tällä potilasryhmällä ei ole tutkittu.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun kyseessä on ulkosynnyttimien tai emättimen atrofia, sitä saa alkaa hoitaa ospemifeenilla vain oireiden ollessa haitallisesti elämänlaatuun vaikuttavia, esim. dyspareunia (yhdyntäkivut) tai emättimen kuivuus. Kaikissa tapauksissa riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti vähintään kerran vuodessa ja arvioinnissa on huomioitava muut vaihdevuosien aiheuttamat oireet, vaikutukset kohtuun ja rintarauhaskudokseen, tromboembooliset ja aivoverenkierron riskit. Ospemifeenihoitoa saa jatkaa vain niin kauan kuin sen hyödyt ovat haittoja suuremmat.

Kohdun limakalvoon liittyvät löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että kohdun limakalvon (endometriumin) paksuus kasvoi keskimäärin 0,8 mm 12 kuukaudessa (mitattuna tutkimussuunnitelmassa määritellyllä ultraäänitutkimuksella) ja että ospemifeenihoitoa saaneessa ryhmässä ei havaittu emättimen verenvuodon tai tiputteluvuodon lisääntymistä verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään. Jos verenvuotoa tai tiputteluvuotoa esiintyy hoidon aikana tai jos se jatkuu hoidon päätyttyä, vuodon syy on aina tutkittava esimerkiksi kohdun limakalvon biopsian avulla, jotta kohdun limakalvon pahanlaatuiset sairaudet voidaan sulkea pois. Kohdun limakalvon liikakasvun (hyperplasian) esiintyvyys oli 0,3 % (1 tapaus 317 biopsiassa) yhden vuoden kuluttua hoidosta, 95 %:n luottamusvälin ylärajan ollessa 1,74 % (ks. kohta 5.1). Enintään 1 vuoden ajan ospemifeenihoitoa saaneista postmenopausaalisista naisista 0,4 %:lla raportoitiin hyvänlaatuisia endometriumin polyppeja, kun lumelääkeryhmässä vastaava luku oli 0,2 %.

Laskimoiden tromboembooliset tapahtumat

Laskimoiden tromboemboolisten tapahtumien eli VTE-tapahtumien (syvä laskimotukos ja keuhkoembolia) riski kasvaa käytettäessä muita selektiivisiä estrogeenireseptorimodulaattoreita (SERM-lääkkeitä). Ospemifeenin käyttöön liittyvää VTE-tapahtuman riskiä ei voida sulkea pois. Yleisesti tunnettuja laskimoiden tromboembooliariskejä ovat korkea ikä, suvussa esiintynyt laskimotromboembolia, vaikea liikalihavuus (painoindeksi (BMI) > 30 kg/m²) ja SLE (systeminen lupus erythematosus). Laskimotromboemboolian riski saattaa väliaikaisesti suurentua pitkittyneessä immobilisaatiossa, suuren trauman tai suuren leikkauksen yhteydessä. Ospemifeenin käyttö on

lopetettava vähintään 4–6 viikkoa ennen pitkittynyttä immobilisaatiota ja sen ajaksi (esim. toipuminen leikkauksesta, pitkittynyt vuodelepo). Hoidon saa aloittaa uudestaan vasta, kun potilas voi jälleen liikkua normaalisti.

Jos hoidon aloittamisen jälkeen ilmenee laskimoveritulppa, hoito on lopetettava välittömästi. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos he tuntevat mahdollisia tromboemboolian oireita (esim. kivuliasta turvotusta jalassa, äkillistä rintakipua, hengenahdistusta).

Aivoverenkierron tapahtumat

Aivohalvausten tai muiden aivoverenkiertohäiriöiden riski saattaa olla suurentunut muita SERM-lääkkeitä käytettäessä. Ospemifeenin käyttöön liittyviä aivoverenkierron tapahtumia ei voida sulkea pois. Tämä on huomioitava määrättäessä ospemifeenia menopaussin ohittaneille naisille, joilla on ollut aiempi aivohalvaus tai joilla on muita merkittäviä aivohalvauksen riskitekijöitä.

Olemassa olevat gynekologiset sairaustilat (muut kuin emättimen atrofian merkit)

Ospemifeenin käytöstä potilailla, joilla on muita gynekologisia sairauksia, on niukasti kliinistä tutkimustietoa. On suositeltavaa, että mahdolliset muut sairaudet tutkitaan ja hoidetaan asianmukaisesti ennen ospemifeenihoitoa aloittamista.

Rintasyöpä

Ospemifeenin käyttöä ei ole muodollisesti tutkittu naisilla, joilla on aikaisemmin ollut rintasyöpä. Sen ja varhaisvaiheessa olevan tai pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa käytettävien lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoja. Siksi ospemifeenia saa käyttää ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian hoitoon vasta kun rintasyövän hoito (mukaan lukien liittämisshoito) on päättynyt.

Kuumat aallot

Ospemifeeni saattaa lisätä kuumien aaltojen ilmaantuvuutta eikä se vaikuta estrogeeni puutukseen liittyviä kuumia aaltoja vähentävästi. Joillakin oireettomilla potilailla saattaa ilmetä kuumia aaltoja hoitoa aloitettaessa. Noin 1 % potilaista keskeytti vaiheen 2/3 kliinisen tutkimusohjelman kuumien aaltojen vuoksi.

Flukonatsolin samanaikainen antaminen

Ospemifeenin samanaikaisessa antamisessa flukonatsolin kanssa suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5). Jos sietokyky on heikentynyt, ospemifeenihoito on tarvittaessa keskeytettävä flukonatsolihoitoa ajaksi.

Laktoosi

Senshio sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Senshio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset ospemifeeniin

Flukonatsoli, joka on kohtalainen CYP3A:n / kohtalainen CYP2C9:n / voimakas CYP2C19:n estäjä, suurensi ospemifeenin AUC-arvoa 2,7-kertaisesti. Nämä tulokset viittaavat siihen, että ospemifeenin samanaikaisen antamisen sellaisten lääkevalmisteiden (esim. flukonatsoli) kanssa, jotka estävät sekä

CYP3A4:n että CYP2C9:n toimintaa, voidaan odottaa suurentavan ospemifeenin altistusta samalla tavoin. Sen vuoksi ospemifeenin samanaikaisessa käytössä flukonatsolin kanssa suositellaan varovaisuutta. Jos ospemifeenin sietokyky on heikentynyt, ospemifeenihoito on tarvittaessa keskeytettävä flukonatsolihoitoon ajaksi.

Ketokonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä ja kohtalainen P-glykoproteiinin estäjä, suurensi ospemifeenin AUC-arvoa 1,4-kertaisesti. Tällaista arvon suurenemista ei pidetä kliinisesti merkittävänä ottaen huomioon ospemifeenille ominaisen farmakokineettisen vaihtelevuuden. Sen vuoksi ei ole syytä odottaa, että voimakkaat CYP3A4:n estäjät aiheuttaisivat kliinisesti merkittävän muutoksen ospemifeenin altistuksessa. Ospemifeeniä ei pidä antaa voimakkaiden/kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa sellaisille potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyyppityksen tai aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella.

Rifampisiini, joka on voimakas CYP3A/CYP2C9-entsyymien induktori, pienensi ospemifeenin AUC-arvoa 58 %. Sen vuoksi ospemifeenin antamisen voimakkaiden entsyymi-induktorien, kuten karbamatsapiinin, fenytoiinin, mäkikuisman ja rifabutiinin, kanssa voidaan odottaa pienentävän ospemifeenin altistusta, mikä voi pienentää kliinistä vaikutusta.

UGT1A3-, UGT2B7-, UGT1A1- tai UGT1A8-entsyymien inhibitio voi mahdollisesti vaikuttaa ospemifeenin ja/tai 4-hydroksiospemifeenin glukuronidaatioon.

Suun kautta samanaikaisesti annettu omepratsoli, joka nostaa mahalaukun pH-arvoa, ei vaikuttanut ospemifeenin imeytymiseen terveillä tutkimushenkilöillä.

Ospemifeenin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty käyttäen seuraavia mallisubstraatteja: CYP2C9 (varfariini), CYP3A4 (midatsolaami), CYP2C19 ja CYP3A4 (omepratsoli) ja CYP2B6 (bupropioni). Ospemifeeni ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää muutosta altistuksessa näille substraateille, mikä osoittaa, että ospemifeeni ei vaikuta näihin entsyymiaktiivisuuksiin *in vivo* kliinisesti merkittävässä määrin.

Ospemifeeni ja sen pääasiallinen metaboliitti, 4-hydroksiospemifeeni, inhiboivat orgaanisten kationien kuljettajaa (OCT)1 *in vitro* kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Sen vuoksi ospemifeeni voi suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia, jotka ovat OCT1:n substraatteja (esim. metformiini, asikloviiri, gansikloviiri ja oksaliplatiini).

In vitro ospemifeeni ja 4-hydroksiospemifeeni inhiboivat glukuronidaatiota pääasiassa UGT1A3- ja UGT1A9-entsyymien välityksellä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Ospemifeenin samanaikaisella annolla voi olla vaikutuksia pääasiassa UGT1A3- ja UGT1A9-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, joten samanaikaisessa annossa on oltava varovainen.

Ospemifeenin ja estrogeenien tai muiden SERM-lääkkeiden, esimerkiksi tamoksifeenin, toremifeenin, batsedoksefeenin ja raloksifeenin, samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole tutkittu eikä niiden samanaikaista käyttöä suositella.

Ospemifeenin rasvaan sitoutuvuuden ja imeytymisominaisuuksien vuoksi ospemifeenin yhteisvaikutuksia orlistaatin kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa käytettäessä ei voida täysin sulkea pois. Sen vuoksi ospemifeenin käytössä yhdessä orlistaatin kanssa suositellaan varovaisuutta. Ospemifeenin tehon laskun kliinistä seuranta suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Senshio on tarkoitettu käytettäväksi vain menopaussin ohittaneille naisille eikä sitä pidä käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Jos potilas tulee raskaaksi ospemifeenihoitoon aikana,

ospemifeenin käyttö on lopetettava välittömästi. Ei ole olemassa tietoa ospemifeenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Senshio-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ospemifeenia ei ole tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Senshio-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Useimmin ilmoitettu haittavaikutus on kuumat aallot (7,5 %)

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu alla suositettavan MedDRA-termin, MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritetty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Vulvovaginaalinen kandidiaasi / sieni-infektiot	-
Immuunijärjestelmä	-	Lääkeyliherkkyys ^b , yliherkkyys ^b , kielen turvotus
Hermosto	Päänsärky ^c	
Verisuonisto	Kuumat aallot	-
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma)	Kutina, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	-
Sukupuolielimet ja rinnat	Eritevuoto emättimestä, eritevuoto sukupuolielimistä, verenvuoto emättimestä	Kohdun limakalvon hypertrofia ^a (kohdun limakalvon paksuus ultraäänitutkimuksessa)

^a Kohdun limakalvon hypertrofia on MedDRA-termi ultraäänitutkimuksessa todetuille kohdun limakalvon paksuuslöydöksille.

^b Yliherkkyysreaktioita on raportoitu, mukaan lukien ”Iho ja ihonalainen kudος”-rivillä luetellut haittavaikutukset, kielen turvotus, nielun turvotus ja kiristävä tunne kurkussa.

^c Taulukossa raportoitu päänsäryn esiintyvyys on laskettu faasin 2/3 tutkimusten perusteella, joissa esiintyvyydet 60 mg ospemifeeniä saaneiden ryhmissä ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä vastasivat toisiaan (5,4 % vs. 5,9 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ospemifeenia on annettu tutkimushenkilöille kerta-annoksina enintään 800 mg/vrk ja toistuvina annoksina enintään 240 mg/vrk 7 vuorokauden ajan ja enintään 200 mg/vrk 12 viikon ajan. Ospemifeenille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen sattuessa potilaalle on aloitettava löydösten ja oireiden perusteella yleinen peruselintoimintoja ylläpitävä hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, selektiiviset estrogeenireseptorimodulaattorit, ATC-koodi: G03XC05

Farmakodynaamiset vaikutukset

Menopausin jälkeen tapahtuvat estrogeenipitoisuuksien laskut johtavat ulkosynnyttimien ja emättimen atrofiaan, jolle on tyypillistä emättimen epiteelisolujen kypsymisen heikkeneminen, emättimen kudosten verisuonituksen asteittainen väheneminen sekä heikentynyt kosteus. Myös emättimen epiteelisolujen glykokeenipitoisuus vähenee, mikä johtaa maitohappobakteerien kolonisaation heikkenemiseen ja emättimen pH:n nousuun. Nämä muutokset saavat aikaan kliinisiä merkkejä, joita ovat mm. emättimen kuivuus, punoitus, petekiat, vaaleus ja limakalvojen hauraus. Lisäksi nämä muutokset voivat johtaa ulkosynnyttimien ja emättimen atrofiaan liitettyihin kroonisiin oireisiin, joista yleisimpiä ovat emättimen kuivuus ja yhdyntäkivut (dyspareunia).

Ospemifeenin biologiset vaikutukset välittyvät ospemifeenin ja sen päämetaboliitin estrogeenireseptoreihin sitoutumisen kautta. Metaboliitin suhteellisen osuuden farmakologisesta vaikutuksesta arvellaan olevan noin 40 %. Estrogeenireseptoreihin sitoutuminen toisaalta aktivoi joitakin estrogeenireittejä (agonismi) ja toisaalta salpaa (antagonismi) joitakin muita estrogeenireittejä. Biologisen aktiivisuuden profiili ihmisillä johtuu ennen kaikkea kanta-aineesta.

Ei-kliiniset löydökset osoittavat, että ospemifeeni ja sen päämetaboliitti vaikuttavat emättimessä estrogeenin tavoin lisäämällä emättimen epiteelin kypsymistä ja epiteelisolujen muuttumista limaa erittäviksi soluiksi. Maitorauhasissa niillä on pääasiassa estrogeenireittejä salpaava vaikutus. Luustossa ospemifeeni toimii agonistin tavoin. Kohdussa ospemifeenilla ja sen päämetaboliitilla on heikot osittaiset agonistiset/antagonistiset vaikutukset. Nämä ei-kliiniset löydökset ovat yhtäpitäviä kliinisistä tutkimuksista peräisin olevien löydösten kanssa, joissa ospemifeeni on osoittautunut hyödylliseksi emättimen fysiologian kannalta ilman että sillä olisi ilmeisiä estrogeeninkaltaisia vaikutuksia rintarauhaskudokseen (ks. alaotsikko Kliininen turvallisuus).

Kliininen teho ja turvallisuus

Ospemifeenin kliininen teho ja turvallisuus määritettiin ensi sijassa kahdesta lumelääkekontrolloidusta 12 viikkoa kestäneestä monikeskustutkimuksesta (tutkimukset 1 ja 2) ja kolmannesta, 52 viikkoa kestäneestä turvallisuustutkimuksesta (tutkimus 3), joihin osallistui menopausin ohittaneita potilaita, joilla oli ulkosynnyttimien ja emättimen atrofia. Näissä tutkimuksissa kaikkiaan 1 102 tutkimushenkilöä sai 60 mg:n ospemifeenia ja 787 tutkimushenkilöä sai lumelääkettä. Molemmissa 12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa (tutkimukset 1 ja 2) 739 potilasta sai ospemifeenia ja 724 potilasta sai lumelääkettä. Kaikki potilaat saivat käyttöönsä emätintä kosteuttavaa, ei-hormonaalista valmistetta, jota he saivat käyttää tarpeen mukaan, minkä vuoksi tehoa osoittavilla päätetapahtumilla oli ospemifeenihoitoryhmässä täydentävä vaikutus niihin vaikutuksiin, joita saavutettiin pelkän kosteuttavan valmisteen käytöllä. Tutkimusjoukko koostui yleisesti terveistä, menopausin ohittaneista 41–80-vuotiaita naisista (keskimääräinen ikä = 59 vuotta), joilla lähtötilanteessa oli ≤ 5,0 % pintasoluja emättimen sivelynäytteessä, emättimen pH > 5,0 ja joilla oli vähintään yksi kohtalainen tai vaikea ulkosynnyttimien tai emättimen atrofian oire; potilaat valitsivat

sen oireen, joka oli häiritsevin (most bothersome, MBS). Tutkimuksessa oli neljä ensisijaista päätetapahtumaa, joiden muuttumista lähtötilanteesta arvioitiin: parabasaalisolujen ja pintasolujen prosenttiosuus emättimen sivelynäytteessä, emättimen pH ja ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian häiritsevin oire (MBS) (kuivuus tai dyspareunia).

Pitkäaikainen tutkimus (tutkimus 3) oli 52 viikon satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu turvallisuus- ja tehotutkimus, johon osallistui 426 menopausin ohittanutta naista, joiden kohtua ei ollut poistettu. 426 tutkimukseen otetusta henkilöstä 363 henkilöä (85,2 %) satunnaistettiin ryhmään, joka sai kerran päivässä 60 mg ospemifeenia suun kautta ja 63 henkilöä (14,8 %) satunnaistettiin lumelääkeryhmään. Osallistujien keskimääräinen ikä 60 mg:n ospemifeenia saaneiden ryhmässä oli 61,7 vuotta ja lumelääkeryhmässä 62,9 vuotta.

Kliininen teho

Fysiologiset vasteet (objektiiviset mittarit)

Ospemifeeni (OSP) vaikutti menopausin jälkeisiä fysiologisia muutoksia parantavasti. Kahdessa erillisessä 12 viikkoa kestäneessä pivotaalitutkimuksessa (tutkimukset 1 ja 2) ospemifeeni liitettiin tilastollisesti merkitsevään parabasaalisten solujen prosenttiosuuden vähenemiseen ja emättimen pH:n keskimääräiseen laskuun verrattuna lähtötilanteeseen ja tilastollisesti merkitsevään pintasolujen prosenttiosuuden keskimääräiseen lisääntymiseen verrattuna lumelääkkeeseen ($P < 0,001$ jokaisen muuttujan osalta) viikkojen 4 ja 12 kohdalla. Tämä objektiivisissa mittauksissa havaittu muutos parempaan (pintasolut ja parabasaalisolut ja pH) säilyi ospemifeenilla hoidetuilla naisilla 52 viikkoa kestäneessä pitkäaikaisessa tutkimuksessa. Vaikutuksen suuruus oli samanlainen kaikissa kolmessa tutkimuksessa.

Oireet (subjektiiviset mittarit)

Häiritsevin oire (MBS) arvioitiin lähtötilanteessa, 4 viikon kohdalla ja 12 viikon kohdalla oireen vaikeusasteen mukaan seuraavasti: ei oireita = 0, lievä = 1, kohtalainen = 2, vaikea = 3. Taulukossa 1 nähdään häiritsevimmän oireen vaikeuspistemäärässä tapahtunut keskimääräinen muutos 12 viikon jälkeen ja siihen liittyvä tilastollinen testaus (ero vs. lumelääke) tutkimuksissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Ensisijainen tehoanalyysi - häiritsevimmässä oireessa tapahtunut muutos lähtötilanteesta viikolle 12 (ITT, LOCF)

Tutkimus	Kuivuus			Dyspareunia		
	60 mg OSP	Lumel.	p-arvo	60 mg OSP	Lumel.	p-arvo
Tutkimus 1	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Tutkimus 2	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Taulukosta 2 nähdään niiden henkilöiden prosenttiosuus, jotka ilmoittivat häiritsevimmässä oireessaan tapahtuneesta muutoksesta viikon 12 kohdalla. "Muutos parempaan" määriteltiin vaikeuspistemäärän 1 tai sitä suuremman pistemäärän pienenemiseksi. "Lievittyminen" määriteltiin tilanteeksi, jossa viikon 12 kohdalla ei ollut oireita tai oli vain lieviä oireita. "Huomattavasta muutoksesta parempaan" puhuttiin vain sellaisten potilaiden kohdalla, joiden häiritsevin oire oli lähtötilanteessa keskivaikea tai vaikea ja muuttui vaikeasta lieväksi tai vaikeasta tai kohtalaisesta oireen poissaoloksi.

Taulukko 2. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi häiritsevimmän oireen muutos parempaan, lievittyminen tai huomattava muutos parempaan 12 viikon ospemifeenihoidon jälkeen verrattuna lumelääkehoitoon (ITT, LOCF)

	Muutos parempaan		Lievittyminen		Huomattava muutos parempaan	
	60 mg OSP	Lumel.	60 mg OSP	Lumel.	60 mg OSP	Lumel.
Tutkimus 1	74,6 %	57,7 %	66,1 %	49,0 %	42,4 %	26,9 %
Kuivuus	P = 0,0101		P = 0,0140		P = 0,0172	
Tutkimus 2	70,6 %	68,2 %	61,9 %	53,2 %	46,3 %	34,3 %
Kuivuus	P = 0,7134		P = 0,1380		P = 0,0385	

	Muutos parempaan		Lievittyminen		Huomattava muutos parempaan	
	60 mg OSP	Lumel.	60 mg OSP	Lumel.	60 mg OSP	Lumel.
Tutkimus 1 Dyspareunia	68,3 %	54,1 %	57,5 %	41,8 %	40,8 %	29,5 %
	P = 0,0255		P = 0,0205		P = 0,0799	
Tutkimus 2 Dyspareunia	79,9 %	63,9 %	63,0 %	47,4 %	52,8 %	38,7 %
	P = 0,0000		P = 0,0001		P = 0,0006	

Molemmissa tutkimuksissa havaittiin suunta häiritsevimmän oireen muutoksessa parempaan päin lähtötilanteesta viikolle 4 ospemifeenin hyväksi verrattuna lumelääkkeeseen, vaikka ero ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevä.

Kliininen turvallisuus

Kaikissa ospemifeenilla tehdyissä, lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa syvien laskimotukosten ilmaantuvuus oli noin 3,65 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti käytettäessä 60 mg:n ospemifeenia (95 %:n luottamusväli 0,44-13,99), kun lumelääkettä käytettäessä se oli 3,66 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95 %:n luottamusväli 0,09-20,41, suhteellinen riski = 1,0)

Valmisteen turvallisuutta kohdun limakalvolle arvioitiin naisilla lähtötilanteessa ja 12 viikon kohdalla molemmissa 12 viikon vaiheen III tutkimuksissa (tutkimukset 1 ja 2: ospemifeeni, n = 302; lumelääke, n = 301). Tutkimushenkilöillä, jotka olivat mukana tutkimuksen 1 jatkotutkimuksessa (ospemifeeni, n = 41; lumelääke, n = 18) sen päättymiseen saakka ja pitkäaikaiseen 52 viikkoa kestäneeseen turvallisuustutkimukseen (tutkimus 3: ospemifeeni, n = 276; lumelääke, n = 46) osallistuneilla potilailla turvallisuutta kohdun limakalvolle arvioitiin limakalvon biopsian avulla lähtötilanteessa ja 12 kuukauden kohdalla. Kaikkiaan ospemifeenihoitoa saaneissa oli 317 henkilöä ja lumelääkettä saaneissa 64 henkilöä, joilta otettiin biopsia sekä lähtötilanteessa että viikolla 52. Kohdun limakalvon hyperplasiatapauksia ei ilmoitettu kummankaan ajankohdan kohdalla.

Yhdelle potilaalle (0,3 %), joka kuului ospemifeeniryhmään, kehittyi kohdun limakalvon hyperplasia (pelkkä hyperplasia ilman atypiaa) 88 vuorokautta tutkimuslääkkeen viimeisen annoksen jälkeen. Kummassakaan ryhmässä yhdellekään tutkimushenkilöstä ei tutkimusten aikana kehittynyt kohdun limakalvon syöpää tai rintasyöpää. Missään näistä kliinisistä tutkimuksista ei havaittu merkitsevää eroa rintoihin liittyvissä haittavaikutuksissa ospemifeenin ja lumelääkkeen välillä. Epänormaalien mutta ei kliinisesti merkittävien löydösten esiintyvyys rintojen palpaatiossa väheni 60 mg ospemifeenia saaneessa ryhmässä 1-vuotisen tutkimuksen aikana (tutkimus 3) 1,6 %:sta 0,6 %:iin ja mammografiassa 11,8 %:sta 8,1 %:iin. Sitä vastoin epänormaalien mutta ei kliinisesti merkittävien löydösten esiintyvyys mammografiassa lisääntyi lumelääkettä saaneessa väestössä 6,5 %:sta 8,3 %:iin. Epänormaaleja rintojen palpaatiolöydöksiä ei esiintynyt lumelääkeryhmässä lähtötilanteessa eikä tutkimuksen lopussa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ospemifeenin käytöstä ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ospemifeeni imeytyy nopeasti suun kautta ottamisen jälkeen, ja T_{max} -arvo saavutetaan noin 3–4 tuntia annoksen jälkeen ravitussa tilassa. Ospemifeenin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ospemifeenin keskimääräinen C_{max} -arvo oli 785 ng/ml ja keskimääräinen AUC_{0-24h} -arvo 5 348 ng•h/ml sen jälkeen kun 60 mg:n ospemifeeniannoksia oli toistuvasti otettu ravitussa tilassa.

Kun ospemifeenia annetaan runsasrasvaisen aterian kanssa, C_{max} -arvo on 2,5 kertaa ja AUC -arvo 1,9 kertaa suurempi ja vaihtelevuus on pienempi verrattuna paastotilaan. Ospemifeenialtistus nousi

noin kaksinkertaiseksi vähärasvaisen aterian seurauksena ja noin kolminkertaiseksi runsasrasvaisen aterian seurauksena kahdessa tutkimuksessa, joissa tutkittiin ruoan vaikutusta ja joissa käytetty tablettiformulaatio oli erilainen kuin kaupallinen annosmuoto. On suositeltavaa ottaa ospemifeeni ruoan kanssa samaan kellonaikaan joka päivä.

Jakautuminen

Ospemifeeni ja 4-hydroksiospemifeeni sitoutuvat voimakkaasti (kumpikin > 99 %) seerumin proteiineihin. [¹⁴C]-ospemifeenin ja [¹⁴C]-4-hydroksiospemifeenin jakautuminen plasmassa/verisoluihin on vähäistä: < 3 % [¹⁴C]-ospemifeenin ja < 2 % [¹⁴C]-4-hydroksiospemifeenin tapauksessa. Laskennallinen jakautumistilavuus on 448 l.

Biotransformaatio

Ospemifeeni ja sen päämetaboliitti 4-hydroksiospemifeeni metaboloituvat useiden aineenvaihduntareittien kautta, tärkeimmät mukana olevat entsyymit ovat UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ja UGT1A8 sekä CYP2C9, CYP3A4 ja CYP2C19. Ihmisellä suoritetussa massatsetutkimuksessa sen päämetaboliitin, 4-hydroksiospemifeenin, havaittiin käyvän läpi muodostumisnopeuden rajoittaman eliminaation (jossa $t_{1/2}$ on samanlainen kuin kanta-aineella). Pääasiallinen radioaktiivinen komponentti sekä plasmassa että ulosteessa oli ospemifeeni ja päämetaboliitti 4-hydroksiospemifeeni. Seerumin kokonaisradioaktiivisuudesta noin 20 % oli ospemifeenissa ja 14 % 4-hydroksiospemifeenissa. Laskennallinen kokonaispuhdistuma on 9,16 l/h käytettäessä väestöpohjaista tutkimustapaa.

In vitro ospemifeeni ja 4-hydroksiospemifeeni eivät inhiboineet tai indusoineet CYP450-entsyymien aktiivisuutta kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. *In vitro* ospemifeeni ja 4-hydroksiospemifeeni inhiboivat glukuronidaatiota UGT1A3- ja UGT1A9-entsyymien välityksellä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. *In vitro* -tutkimuksissa ospemifeeni on CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2C8- ja CYP2D6-entsyymien heikko estäjä. Lisäksi *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että ospemifeeni on CYP2B6:n ja CYP3A4:n heikko induktori. *In vitro* -tutkimuksissa ospemifeeni ja 4-hydroksiospemifeeni eivät kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina inhiboineet P-glykoproteiinia (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP), orgaanisia anioneita kuljettavia polypeptideitä (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, orgaanisten anioneiden kuljettajia (OAT)1, OAT3 tai sappihapon vientipumpun (BSEP) kuljettajia. Ei tiedetä, onko ospemifeeni BCRP:n substraatti suolistossa. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos ospemifeeniä annetaan yhdessä BCRP:n estäjän kanssa.

Eliminaatio

Ospemifeenin laskennallinen terminaalinen puoliintumisaika menopaussin ohittaneilla naisilla on noin 25 tuntia. Kun [³-H]-ospemifeeniä annettiin suun kautta paastonneille tutkittaville, annoksesta noin 75 % erittyi ulosteeseen ja noin 7 % virtsaan. Alle 0,2 % ospemifeeniannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Kun ravitussa tilassa oleville tutkittaville annettiin kerran 60 mg suun kautta ospemifeeniä, annetusta annoksesta erittyi ulosteisiin 17,9 % ospemifeeninä, 10,0 % 4-hydroksiospemifeeninä ja 1,4 % 4'-hydroksiospemifeeninä. Ei tiedetä, mitä jäljelle jääneelle osuudelle tapahtuu, mutta glukuronidimetaboliittien muodostuminen on todennäköinen selittävä tekijä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ospemifeenin farmakokinetiikka on 60 mg–240 mg:n annosalueella lineaarinen ravitussa tilassa.

Farmakokinetiikka alaryhmissä

Ikä

Ospemifeenin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä eroja tutkitun ikäryhmän sisällä (40–80-vuotiaat). Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Ospemifeenia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu pediatriisilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaispuhdistuma on muuttumattomalla vaikuttavalla aineella vähämerkityksinen poistumisreitti, ospemifeeniannoksesta alle 0,2 % erittyä muuttumattomana virtsaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ospemifeenialtistus lisääntyi noin 20 % verrattuna terveisiin verrokkeihin. Farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti huomattavia eroja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Tätä eroa ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eikä annosta ole tarpeen muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Ospemifeeni metaboloituu pääosin maksassa. Lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärät 5–9) vaikuttaa vain vähän ospemifeenin farmakokinetiikkaan verrattuna terveisiin verrokkeihin. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ospemifeenialtistus oli noin 30 % ja 4-hydroksiospemifeenialtistus noin 70 % suurempi. Näitä kohtalaisen maksan vajaatoiminnan aiheuttamia muutoksia ospemifeenin farmakokinetiikassa ei pidetä kliinisesti merkittävänä ottaen huomioon ospemifeenille ominaisen farmakokineettisen vaihtelevuuden. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Ospemifeenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä > 9).

Muut erityisryhmät

Sukupuoli

Senshio on tarkoitettu vain menopaussin ohittaneille naisille.

Rotu

Rodusta johtuvia farmakokineettisiä eroja on tutkittu ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian tutkimuksissa 1 091 naisella, jotka olivat ohittaneet menopaussin ja joista 93,1 % oli valkoihoisia, 3,9 % mustaihoisia, 1,8 % aasialaisia ja 1,1 % muita. Näiden ryhmien välillä ei todettu havaittavissa olevia eroja ospemifeenin pitoisuuksissa; kuitenkin rodun vaikutusta ei voida täysin määrittää.

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Sekä CYP2C9 että CYP3A4 osallistuvat ospemifeenin metaboliaan. Ketokonatsoli, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi ospemifeenin AUC-arvoa 1,4-kertaisesti. Hitailla CYP2C9-metaboloijilla CYP3A4:n samanaikainen antaminen voi lisätä ospemifeenin systeemistä pitoisuutta runsaastikin. Tämän vuoksi ospemifeenia ei pidä antaa voimakkaiden/kohtalaisten CYP3A4-estäjien kanssa sellaisille potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyypityksen tai aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä, rotilla ja koirilla ja jaavanmakakeilla (*Cynomolgus*-apinoilla) tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa pääasialliset toksisuuden kohde-elimet olivat munasarjat, kohtu ja maksa. Ospemifeemiin liittyviä muutoksia olivat mm. munarakkuloiden kystat, kohdun limakalvon stromaalin atrofia ja kohdun limakalvon hypertrofia/hyperplasia, jotka ovat yhdenmukaisia ospemifeenin farmakologisen aktiivisuuden kanssa hyväkuntoisella eläimellä, jolla on normaali kiimakierto. Maksassa havaittiin hepatosyyttien hypertrofiaa tai lisääntyntä glykogeenin kertymistä, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja alkalisin fosfataasin (AFOS) nousua. Kaiken kaikkiaan nämä löydökset ovat tyypillisiä CYP-isoentsyymien induktiolle ja niitä pidetään adaptiivisena vasteena ilman mitään histopatologisia merkkejä maksavauriosta. Ospemifeenilla hoidetuilla menopaussin ohittaneilla naisilla ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa muutoksia veren biokemiallisissa parametreissa, esimerkiksi ALAT- tai AFOS-arvoissa. Kaiken kaikkiaan toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa koe-eläimissä havaittuja maksamuutoksia pidetään adaptiivisina muutoksina johtuen entsyymi-induktiosta. Ne eivät todennäköisesti ole ihmiselle turvallisuusriski, koska mitään kliinisiä merkkejä ei ilmennyt.

Ospemifeeni ei ollut mutageeninen tai klastogeeninen, kun sitä tutkittiin tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo*-testisarjoissa.

Naarashiirillä tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ospemifeeni sai aikaan hoitoon liittyvien neoplastisten löydösten lisääntymistä lisämunuaisessa ja munasarjoissa. Näillä annoksilla systeeminen altistus (AUC) oli 2,1-, 4,0- ja 4,7-kertainen verrattuna menopaussin ohittaneiden, 60 mg/vrk -annoksen saaneiden naisten AUC-arvoon. Lisämunuaisessa havaittiin lisämunuaisen subkapsulaaristen solujen ja lisämunuaisen kuoren kasvainten lisääntymistä eläimillä, joille annettiin suuria annoksia. Munasarjoissa havaittiin sukupienakasvainten (sukupuolirauhasten stroomasta kehittyneiden kasvainten), tubulaaris-stromaalisten kasvainten, granuloosisolukasvainten ja luteoomien lisääntymistä kaikissa hoitoryhmissä.

Rotilla tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin pääasiassa hyvänlaatuisten kateenkorvan kasvainten selkeä lisääntyminen kaikilla ospemifeenin annostuksilla. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti ospemifeenin antiestrogenisestä vaikutuksesta tässä kohdekudoksessa, mikä lievitti puberteetin aikana alkavaa estrogenien aiheuttamaa kateenkorvan surkastumisprosessia (atrofiaa). Maksassa todettiin hepatosellulaaristen kasvainten lisääntymistä kaikilla ospemifeeniannostuksilla. Annetuilla annoksilla systeeminen altistus (AUC) oli 0,3-, 1,0- ja 1,2-kertainen verrattuna menopaussin ohittaneiden, 60 mg/vrk -annoksen saaneiden naisten AUC-arvoon.

Kaiken kaikkiaan kasvainten kehittymisen näissä tutkimuksissa uskotaan johtuvan jyrksijöille tyypillisistä hormonaalisista mekanismeista annettaessa jyrksijöille hoitoa niiden lisääntymiskykyisen iän aikana; on epätodennäköistä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä menopaussin ohittaneille naisille.

Ospemifeeni ei ollut teratogeeninen rotille eikä kaniineille. Kahden sukupolven reproduktiivisuustutkimuksessa, jossa tutkittiin sekä pre- että postnataalista kehitystä, ospemifeeni sai aikaan sikiönmenetyksen lisääntymistä implantaation jälkeen, kuolleina syntyneiden poikasten määrän lisääntymistä sekä poikasten syntymän jälkeisen kuolleisuuden lisääntymistä F1-sukupolvessa. F0-emosukupolvessa havaittiin merkittävästi pidentynyt tiineysaika. Kaikki altistukset olivat kuitenkin paljon ihmiselle tarkoitettua altistusta pienempiä. Havaittujen reproduktiivisten vaikutusten ajatellaan liittyvän ospemifeenin estrogeenireseptoritoimintaan. Hedelmällisyystutkimuksia ei tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kolloidinen piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E578)

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Povidoni (E1201)

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini (E1518)

Makrogolit (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus. Pakkauskoot ovat 7, 28 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Shionogi B.V.

Kingsfordweg 151

1043GR Amsterdam

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/978/001

EU/1/14/978/002

EU/1/14/978/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. lokakuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Senshio 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
ospemifeeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg ospemifeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/978/001 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/978/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/978/003 84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Senshio

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Senshio 60 mg tabletit
ospemifeeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Shionogi

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Senshio 60 mg kalvopäällysteiset tabletit ospemifeeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Senshio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Senshio-valmistetta
3. Miten Senshio-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Senshio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Senshio on ja mihin sitä käytetään

Senshio sisältää vaikuttavana aineena ospemifeenia. Ospemifeeni kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään, jotka eivät sisällä hormoneita, nimeltään selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat (SERM).

Senshio-valmistetta käytetään niiden naisten hoitoon, joilla on kohtalaisia tai vaikeita menopaussin (kuukautisten päätymisen) jälkeisiä oireita emättimessä ja sen ulkopuolella, kuten kutinaa, kuivuutta, polttavaa tunnetta ja yhdyntäkipuja (dyspareunia). Näitä oireita kutsutaan ulkosynnyttimien ja emättimen atrofiaksi. Ne johtuvat estrogeeni-nimisen naishormonin pitoisuuksien vähenemisestä elimistössä. Sen myötä emättimen seinämät voivat ohentua. Tämä on luonnollista vaihdevuosien (menopaussin) jälkeen.

Senshio vaikuttaa samalla tavalla kuin jotkin estrogeenin edulliset vaikutukset, lieventäen ulkosynnyttimien ja emättimen atrofian oireita ja korjaten sen syitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Senshio-valmistetta

Älä ota Senshio-valmistetta

- jos olet allerginen ospemifeenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on joskus ollut **veritulppa laskimossa** (tromboosi eli laskimotukos), esimerkiksi jaloissa (syvä laskimotukos), keuhkoissa (keuhkoveritulppa) tai silmissä (verkkokalvon laskimotukos)
- jos sinulla on **selittämätöntä emätinverenvuotoa**.
- jos lääkäri arvelee, että sinulla saattaa olla **rintasyöpä** tai saat hoitoa rintasyöpään.
- jos lääkäri arvelee, että sinulla saattaa olla estrogeeneille herkkä syöpä, esimerkiksi **kohtusyöpä**, tai jos saat hoitoa tällaisen syövän vuoksi
- jos sinulla on **liiallista kohdun limakalvon paksuuntumista**, esimerkiksi kohdun limakalvon liikakasvua (hyperplasiaa).

Varoitukset ja varotoimet

Aloitettuasi Senshio-valmisteen käyttämisen sinun pitää käydä lääkärin vastaanotolla säännöllisissä tutkimuksissa (vähintään kerran vuodessa). Keskustele näillä tutkimuskäynneillä lääkärin kanssa Senshio-hoidon jatkamisen hyödyistä ja riskeistä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Senshio-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua.

- jollakin lähisukulaisellasi on joskus ollut veritulppa jalassa, keuhkoissa tai muussa elimessä
- olet merkittävästi ylipainoinen (BMI > 30 kg/m²)
- sinulla on autoimmuunisairaus nimeltä yleistynyt punahukka eli SLE (systeminen lupus erythematosus)
- jos sinulla on ollut aivohalvaus tai jos lääkäri on kertonut, että sinulla on suuri aivohalvauksen riski
- jos sinulla on jokin muu gynekologinen sairaus kuin ulkosynnyttimien ja emättimen atrofia
- jos sinulla on ollut rintasyöpä.

Kun otat Senshio-valmistetta:

- Jos joudut olemaan vuodelevossa pitkän aikaa tai istumaan pitkän aikaa samassa asennossa johtuen isosta leikkauksesta, vammasta sairaudesta tai pitkästä matkasta, tämä voi häiritä normaalia verenkiertoa ja siten väliaikaisesti suurentaa veritulppariskiä. Keskustele sen vuoksi lääkärin kanssa välittömästi. Lääkäri voi suositella, että lopetat hoidon vähintään 4-6 viikkoa ennen suurta leikkausta tai siksi ajaksi, kun joudut olemaan vuodelevossa vamman tai sairauden vuoksi. Voit aloittaa Senshio-hoidon uudestaan heti, kun olet jälleen liikuntakykyinen ja olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.
- Jos sinulla esiintyy verenvuotoa emättimestä Senshio-valmisteen käytön aikana tai pian sen käytön lopettamisen jälkeen, **kerro asiasta lääkärille**.
- Jos sinulla ilmenee Senshio-valmisteen käytön aikana merkkejä veritulpista, esimerkiksi jalkojen kivuliasta turvotusta tai punoitusta, äkillistä rintakipua, hengitysvaikeuksia tai aivohalvaus, **lopetta Senshio-valmisteen ottaminen ja mene heti lääkäriin**.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille eikä nuorille. Tämä lääke on tarkoitettu käytettäväksi vain naisille, joiden kuukautiset ovat loppuneet vaihdevuosien myötä.

Muut lääkevalmisteet ja Senshio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. **Mitään näistä lääkkeistä ei saa käyttää Senshio-valmisteen kanssa:**

- estrogeenit
- kaikki muut SERM-ryhmään kuuluvat lääkkeet, esimerkiksi tamoksifeeni, toremifeeni, batsedoksifeeni ja raloksifeeni.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Senshio-valmistetta jonkin seuraavista lääkkeistä kanssa:

- flukonatsoli (suun kautta otettava lääke sieni-infektioiden hoitoon), sillä se voi lisätä ospemifeenin määrää veressä. Lääkäri saattaa harkita Senshio-hoidon keskeyttämistä flukonatsolihoiton ajaksi.
- jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi heikentää Senshio-valmisteen vaikutusta:
 - rifampisiini ja rifabutiini, joita käytetään yleisesti tuberkuloosin hoitoon
 - karbamatsepiini ja fenytoiini, joita käytetään kouristusten/ kohtausten hoitoon (epilepsialääkkeet)
 - mäkikuisma, rohdosvalmiste, jota toisinaan käytetään masennuksen hoitoon
 - orlistaatti, jota toisinaan käytetään liikalihavuuden hoitoon
- jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden pitoisuudet voivat nousta Senshio-hoidon aikana:
 - metformiini, jota käytetään tyypin II diabeteksen hoitoon
 - asikloviiri, jota käytetään yskänrokon ja sukupuolielinten herpesin hoitoon
 - gansikloviiri, jota käytetään sytomegalovirus-nimisen viruksen aiheuttaman infektion hoitoon
 - oksaaliplatiini, syöpälääke, jolla hoidetaan pitkälle edennyttä (metastaattista) paksusuolen syöpää (kolorektaalisyöpää) tai peräaukon seudun (peräsuolen) syöpää.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Senshio on tarkoitettu käytettäväksi vain menopaussin (kuukautisten loppumisen) ohittaneille naisille. Raskaana olevat naiset tai naiset, jotka voivat vielä tulla raskaaksi tai imettävät, eivät saa käyttää sitä. Tämä johtuu siitä, että Senshio-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille tai vaihdevuotia edeltävässä iässä oleville tai imettäville naisille ei ole tietoja.

Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi Senshio-hoidon aikana; hoito on lopetettava välittömästi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Senshio-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Senshio sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Senshio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Senshio-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti suun kautta otettuna joka päivä samaan aikaan. Senshio pitää ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään kokonaisina ruoan kanssa.

Ota Senshio-tabletti päivittäin niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Potilaat, joilla on maksasairaus

Tätä lääkettä ei suositella potilaille, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

Jos otat enemmän Senshio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Jos unohtat ottaa Senshio-valmistetta

Jos unohtat ottaa yhden tabletin, ota unohtunut tabletti (ruoan kanssa) heti muistaessasi saman päivän aikana. Älä ota kahta tablettia yhden päivän aikana korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Senshio-valmisteen käytön

Jos lopetat Senshio-valmisteen käytön keskustelematta lääkärin kanssa, et hyödy Senshio-valmisteen vaikutuksista. Lääkäri selittää sinulle, miten hoidon lopettaminen vaikuttaa ja keskustelee myös kanssasi muista hoitovaihtoehtoista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleisiä haittavaikutuksia (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- sienen aiheuttama sukupuolielinten infektio (hiivasienitulehdus)
- kuumat aallot
- suonenvedot
- eritevuotoa emättimestä tai sukupuolielimistä
- ihottuma
- päänsärky
- verenvuoto emättimestä.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- ultraäänitutkimuksessa havaittu kohdun sisäpintaa verhoavan limakalvon (endometriumin) paksuuntuminen (endometriumin hypertrofia eli liikakasvu)
- allerginen reaktio. Allergisen reaktion oireita voivat olla mm. ihottuma, kutiava iho, koholla olevat läikät ihossa (nokkosihottuma), kielen ja kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Senshio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Senshio sisältää

- Vaikuttava aine on ospemifeeni. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg ospemifeenia.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: kolloidinen piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E578), mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), povidoni (E1201), esigelatinoitu tärkkelys (maissi), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), polyetyleeniglykoli (E1521).

Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Senshio-tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, valkoisia tai luonnonvalkoisia kalvopäällysteisiä tabletteja (pituus noin 12 mm x leveys noin 6,45 mm), joissa on toisella puolella merkintä "60". Ne on pakattu läpipainopakkauksiin. Saatavilla on 7, 28 tai 84 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

UK (NI)
Shionogi B.V.
Tel +44 (0) 2891248945
contact@shionogi.eu

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.