

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Senshio 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg ospemifeeni.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,82 mg laktoosi monohüdraadina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalsed kaksikkumerad valged kuni valkjad õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 12 mm x 6,45 mm, mille ühel küljel on pime trükk „60“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Senshio on näidustatud mõõduka kuni raske sümptomaatilise vulvovaginaalse atroofia raviks menopausijärgses eas naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks 60 mg tablett üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal koos toiduga.

Annuse vahelejäämisel tuleb see koos toiduga sisse võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Samal päeval ei tohi topeltannust võtta.

Eakad

Patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tõsise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole ospemifeeni uuritud, seetõttu ei soovitata neil patsientidel Senshio'd kasutada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub ospemifeeni asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: mõõduka kuni raske sümptomaatilise vulvovaginaalse atroofia (VVA) ravi menopausijärgses eas naistel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Üks tablett tuleb üks kord ööpäevas koos toiduga tervelt alla neelata ja see tuleb võtta iga päev samal kellaajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Venoossed trombemboolsed tüsistused (VTTd), sh süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja silma võrkkestaveeni tromboos, käesolevalt või anamneesis.
- Ebaselge etioloogiaga tupeverejooks.
- Patsiendid, kellel kahtlustatakse rinnanäärmevähki või kes saavad käesolevalt rinnanäärmevähi ravi (sh adjuvantravi) (vt lõik 4.4).
- Suguhormoonidest sõltuv pahaloomuline kasvaja (nt endomeetriumi vähk) või selle kahtlus.
- Patsiendid, kellel esinevad endomeetriumi hüperplaasia nähud või sümptomid; selles patsientide rühmas ei ole tehtud ohutusuuringuid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vulvovaginaalse atroofia ravis tuleb ospemifeeniga ravi alustada ainult nende sümptomite puhul, mis avaldavad kahjulikku mõju elukvaliteedile, nt düspareuniat ja tupekuivust. Igal juhul tuleb vähemalt kord aastas hoolikalt hinnata riski ja kasu suhet, võttes arvesse ka teisi menopausi sümptomeid, toimet emaka ja rinnanäärme kudedele ning trombemboolseid ja tserebrovaskulaarseid riske. Ospemifeeniga ravi tohib jätkata ainult seni, kuni saadav kasu ületab võimalikud riskid.

Endomeetriumi leiud

Kliinilistes uuringutes täheldati 12 kuu möödumisel endomeetriumi keskmist paksenemist 0,8 mm võrra (hinnatuna uuringuplaanipõhise ultrasonograafia alusel) ning ospemifeeniga ravitud rühmas ei esinenud võrreldes platseeborühmaga vaginaalse veritsemise ega määrimise sagenemist. Kui ravi ajal ilmneb veritsemist või määrimist, või kui see jätkub mõnda aega pärast ravi katkestamist, tuleb seda endomeetriumi pahaloomuliste kasvujate välistamiseks alati uurida (uuringud võivad hõlmata endomeetriumi biopsiat). Pärast 1-aastast ravi oli endomeetriumi hüperplaasia esinemissagedus 0,3% (üks 317-st biopsiast), kusjuures ülemine 95% usalduspiir oli 1,74% (vt lõik 5.1). Menopausijärgses eas naistel, kes said kuni 1 aasta ospemifeeniga ravi, teatati endomeetriumi healoomulistest polüüpidest 0,4%-l võrreldes 0,2%-ga platseeboravi saanud naistel.

Venoossed trombemboolsed tüsistused (VTT)

Teiste selektiivsete östrogeeni retseptorite modulaatorite (*selective oestrogen receptor modulators*, SERMid) kasutamisel suureneb VTT (süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia) risk. Ospemifeeniga seotud VTT riski ei tohi välistada. Üldiselt kuuluvad VTT riskitegurite hulka kõrgem iga, pereanamnees, tõsine rasvumine ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$) ja süsteemne erütematoosne luupus (SLE). VTT risk suureneb ajutiselt pikaajalise liikumatuse, raske trauma või suure kirurgilise operatsiooni korral. Ospemifeeni ei tohi kasutada vähemalt 4...6 nädalat enne pikaajalist liikumatuse perioodi ega selle jooksul (nt operatsioonijärgne taastumisperiood, pikaajaline voodirežiim). Ravi tohib jätkata alles pärast seda, kui patsient on taas liikumisvõimeline.

VTT tekkimisel pärast ravi alustamist tuleb ravi lõpetada. Patsiente tuleb nõustada, et nad võtaksid võimalike trombemboolsete sümptomite (nt jala valulik turse, ootamatu valu rindkeres, düspnoe) korral viivitamatult ühendust oma arstiga

Tserebrovaskulaarsed tüsistused

Tserebrovaskulaarsete tüsistuste risk võib teiste SERMide kasutamisega tõusta. Ospemifeeniga seotud tserebrovaskulaarsete tüsistuste riski ei saa välistada. Seetõttu tuleb sellega arvestada ospemifeeni määramisel menopausijärgses eas naistele, kellel on anamneesis insult või muud olulised insuldiriski tegurid.

Olemasolev günekoloogiline patoloogia, v.a vaginaalse atroofia haigusnähud

Kliiniliste uuringute andmed ospemifeeni kasutamise kohta teiste günekoloogiliste haigusseisunditega patsientidel on piiratud. Mis tahes lisapatoloogiat on soovitatav enne ospemifeeni ravi alustamist uurida ning asjakohaselt ravida.

Rinnavähk

Ospemifeeni ei ole ametlikult uuritud naistel, kellel on anamneesis rinnanäärmevähk. Andmed samaaegse kasutamise kohta ravimitega, mida kasutatakse varase või kaugelarenenud rinnanäärmevähi ravis, puuduvad. Seetõttu võib ospemifeeni kasutada VVA ravis ainult pärast rinnanäärmevähi ravi, sh täiendava ravi, lõppu.

Kuumahood

Ospemifeen võib suurendada kuumahoogude esinemissagedust ja see ei ole tõhus östrogeenidefitsiidiga seotud kuumahoogude vähendamisel. Mõnedel asümptomaatilistel patsientidel võivad kuumahood tekkida ravi alustamisel. Ligikaudu 1% osalejatest katkestas kuumahoogude tõttu II/III faasi kliinilise uuringuprogrammi.

Koosmanustamine flukonasooliga

Ospemifeeni ja flukonasooli koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5). Kui taluvus on häiritud tuleb vajadusel ospemifeenravi flukonasooli kasutamise ajaks peatada.

Laktoosisisaldus

Senshio sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisaldus

Senshio sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju ospemifeeni toimele

Flukonasool, mõõdukas CYP3A / mõõdukas CYP2C9 / tugev CYP2C19 inhibiitor, suurendas ospemifeeni kõveraallust pindala (AUC) 2,7-kordselt. Need tulemused viitavad võimalusele, et ospemifeeni koosmanustamine mis tahes ravimiga, mis inhibeerib nii CYP3A4 kui ka CYP2C9 toimet (nt flukonasool), tõstab kõigi eelduste kohaselt samalaadselt ospemifeeni ekspositsiooni. Seetõttu tuleb ospemifeeni ja flukonasooli koosmanustamisel olla ettevaatlik. Kui ospemifeeni taluvus on häiritud, tuleb ospemifeeniga ravi flukonasooli kasutamise ajaks peatada.

Ketokonasool, tugev CYP3A4 inhibiitor ja mõõdukas P-glükoproteiini inhibiitor, suurendas ospemifeeni AUC-d 1,4-kordselt. Seda tõusu ei peeta ospemifeenile omase farmakokineetilise

varieeruvuse tõttu kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei ole põhjust eeldada, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid võiksid põhjustada kliiniliselt olulist muutust ospemifeeni ekspositsioonis. Ospemifeeni koosmanustamist tugevate/mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida patsientidel, kes on – tuginedes genotüpiseerimisele või anamneesile/eelnevale kogemusele teiste CYP2C9 substraatidega – teadaolevalt või arvatavalt CYP2C9 madala aktiivsusega.

Rifampitsiin, tugev CYP3A / CYP2C9 ensüümi indutseerija, vähendas ospemifeeni AUC-d 58% võrra. Seetõttu võib eeldada, et ospemifeeni koosmanustamine tugevate ensüümi indutseerijatega, nagu karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna ja rifabutiin, vähendab ospemifeeni ekspositsiooni, mis võib vähendada selle kliinilist toimet.

UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 või UGT1A8 inhibeerimine võib potentsiaalselt mõjutada ospemifeeni ja 4-hüdroksüospemifeeni glükuronisatsiooni.

Tervetel isikutel ei mõjuta suukaudse omeprasooli (mao pH-d tõstev ravim) koosmanustamine ospemifeeni imendumist.

Ospemifeeni mõju teiste ravimite toimele

Koostoimeuuringud viidi läbi CYP2C9 (varfariin), CYP3A4 (midasolaam), CYP2C19 ja CYP3A4 (omeprasool) ning CYP2B6 (bupropioon) proovisubstraatidega. Ospemifeen ei põhjusta kliiniliselt olulist muutust ekspositsioonis substraatidele, mis viitab võimalusele, et ospemifeen ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral nende ensüümide tegevust *in vivo*.

Ospemifeen ja selle peamine metaboliit 4-hüdroksüospemifeen inhibeerisid orgaanilist katioontransporterit (OCT)1 *in vitro* kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Seetõttu võib ospemifeen tõsta nende ravimite kontsentratsiooni, mis on OCT1 substraadid (nt metformiin, atsükloviir, gantsikloviir ja oksaliplatiin).

Ospemifeen ja 4-hüdroksüospemifeen inhibeerisid glükuronisatsiooni peamiselt UGT1A3 ning UGT1A9 kaudu *in vitro* kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Peamiselt UGT1A3 ja UGT1A9 poolt metaboliseeritud ravimite farmakokineetikat võib mõjutada manustamine koos ospemifeeniga ning koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Ospemifeeni ohutust samaaegsel kasutamisel östrogeenide või teiste SERMidega (nt tamoksifeen, toremifeen, basedoksifeen ja raloksifeen) ei ole uuritud ja selle kooskasutamine ei ole soovitatav.

Ospemifeeni lipofiilsuse ja imendumisomaduste tõttu ei ole võimalik välistada koostoimet ravimitega nagu orlistaat. Seetõttu tuleb ospemifeeni kombineerimisel orlistaadiga olla ettevaatlik. Kindlasti tuleb patsienti kliiniliselt jälgida ospemifeeni efektiivsuse võimaliku vähenemise osas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Senshio on ettenähtud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel ja seda ei tohi kasutada fertiilses eas naistel. Kui naine rasestub ospemifeeni kasutamise ajal, tuleb selle kasutamine kohe lõpetada.

Ospemifeeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Imetamine

Senshio'd ei tohi kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Senshio ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kuumahood (7,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA-organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vulvovaginaalne kandidiaas / seeninfektsioonid	-
Immuunsüsteemi häired	-	Ülitundlikkus ravimite suhtes ^b , ülitundlikkus ^b , keele turse
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^c	
Vaskulaarsed häired	Kuumahood ^d	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (sh erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve)	Sügelus, nõgestõbi
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tupevoolus, eritis suguelunditest, tupeverejooks	Endomeetriumi hüpertroofia ^a (sonograafiline endomeetriumi paksus)

^a Endomeetriumi hüpertroofia on MedDRA sõnastiku termin, mis väljendab endomeetriumi paksuse sonograafilisi leide.

^b Teatati ülitundlikkusreaktsioonidest, sh naha ja nahaaluskoe kahjustuste all loetletud häired, keele turse, farüingealne turse ja pitsitus kõris.

^c Tabelis esitatud peavalu esinemissagedus on arvatud II/III faasi kliiniliste uuringute järgi, milles selle esinemissagedus oli 60 mg ospemifeeni rühmas (5,4%) ja platseeborühmas (5,9%) võrreldav.

^d Kuumahood, sealhulgas hüperhidroos.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ospemifeeni on manustatud üksikannustes kuni 800 mg/ööpäevas ning korduvannustes kuni 240 mg/ööpäevas 7 päeva jooksul ning kuni 200 mg/ööpäevas 12 nädala jooksul. Spetsiifilist antidooti ospemifeenile ei ole. Üleannustamise korral tuleb alustada üldtoetavat ravi, lähtudes patsiendi haigusnähtudest ja sümptomitest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, selektiivsed östrogeeni retseptorite modulaatorid, ATC-kood: G03XC05

Farmakodünaamilised toimed

Ospemifeen on mittesteroidne selektiivne östrogeeni retseptorite modulaator.

Menopausijärgselt langev östrogeenitase põhjustab VVA-d, mida iseloomustab tupe epiteelrakkude aeglustunud küpsemine, vaginaalkudede verevarustuse progresseeruv aeglustumine ning märgumise vähenemine. Väheneb ka tupe epiteelrakkude glükogeenisisaldus, mis piirab laktobatsillide kolooniate kasvu ning põhjustab tupesise pH tõusu. Nende muutuste tagajärjel ilmnevad kliinilised haigusnähud, mille hulka kuuluvad tupekuivus, punetus, täppverealumid, kahvatus ning limaskesta rabadus. Lisaks sellele võivad need muutused viia VVA-ga seonduvate krooniliste sümptomiteni, millest kõige sagedasemad on tupekuivus ja düspareunia.

Ospemifeeni bioloogiline toime seisneb ospemifeeni ja selle peamise metaboliidi sidumises östrogeeni retseptoritega. Metaboliidi suhteline panus farmakoloogilisele toimele on hinnanguliselt ligikaudu 40%. Selle seondumise tulemusel mõned östrogeensed rajad aktiveeruvad (agonism) ja mõned blokeeruvad (antagonism). Bioloogilise aktiivsuse profiil inimestel on valdavalt tingitud lähteühendist.

Mittekliiniliste leidude põhjal omavad ospemifeen ja selle peamine metaboliit tupes östrogeenisarnast toimet, kiirendades rakkude küpsemist ning tupeepiteeli märgumist. Rinnanäärmes on nende toime östrogeeni suhtes valdavalt antagonistlik. Luukoes sarnaneb ospemifeeni toime agonistlikule. Emakas on ospemifeeni ja selle peamise metaboliidi toime nõrk ning osaliselt agonistlik/antagonistlik. Nimetatud mittekliinilised leiud ühilduvad kliinilistes uuringutes leituga, kus ospemifeenil oli kasulik toime tupe füsioloogiale ilma ilmse östrogeenisarnase toimeta rinnanäärme kudedele (vt alapealkiri „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ospemifeeni kliiniline efektiivsus ja ohutus menopausijärgses eas, VVA-ga patsientidel määrati kindlaks peamiselt kahes 12-nädalases mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus (uuringud 15-50310 ja 15-50821) ja kolmandas pikaajalises ohutusuuringus, mis kestis 52 nädalat (uuring 15-50718). Nende uuringute käigus sai kokku 1102 osalejat 60 mg ospemifeeni ning 787 osalejat platseebot.

Kahes 12-nädalases uuringus (uuringud 15-50310 ja 15-50821) sai 739 patsienti ospemifeeni ja 724 patsienti platseebot. Kõik patsiendid said mittehormonaalset libestit (kasutamiseks vastavalt vajadusele); seetõttu lisandusid ospemifeeni ravirühma tõhususe tulemusnäitajaid mõjutanud toimed ainult libesti kasutamisel saadud toimetele. Uuringupopulatsioon koosnes peamiselt tervetest menopausijärgses eas naistest vanuses 41...80 aastat (keskmine vanus = 59 aastat), kelle ravieelne pindmiste rakkude osakaal vaginaaläiges oli $\leq 5,0\%$ ning kellel oli vähemalt üks mõõdukas või tõsine VVA sümptom; patsiendid pidid valima kõige tülíkama sümptomi. Muutust algnäitajatest hinnati nelja võrdväärse esmase tulemusnäitaja alusel: parabasaalrakkude ja pindmiste rakkude osakaal vaginaaläiges, tupe pH ning VVA kõige tülíkam sümptom (kuivus või düspareunia).

Pikaajaline uuring (uuring 15-50718) oli 52-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga ohutuse ja efektiivsuse uuring 426-l menopausijärgses eas opereerimata emakaga naisel. 426-st uuringusse registreerinud osalejast 363 (85,2%) randomiseeriti üks kord ööpäevas suukaudselt manustatava ospemifeen 60 mg rühma ja 63 (14,8%) osalejat randomiseeriti platseeborühma. Osalejate keskmine vanus ospemifeen 60 mg rühmas oli 61,7 aastat ja platseeborühmas 62,9 aastat.

Kliiniline efektiivsus

Füsioloogilised ravivastused (objektiivsed näitajad)

Ospemifeen (OSP) parandas menopausijärgseid füsioloogilisi muutusi. Kahes erinevas 12-nädalases keskses uuringus (uuringud 15-50310 ja 15-50821) seostati ospemifeeni 4. ja 12. nädalal statistiliselt olulise keskmise vähenemisega parabasaalsete rakkude osakaalus ja tupe pH-s võrreldes algnäitajatega ning statistiliselt olulise keskmise suurenemisega pindmiste rakkude osakaalus võrreldes algnäitajatega vs platseebo ($p < 0,001$ iga parameetri kohta). Selline objektiivsete näitajate paranemine (pindmised ja parabasaalsed rakud ning pH) püsis ospemifeeniga ravi saanud naistel pikaajalises uuringus kuni 52 nädalat. Toime ulatus oli sarnane kõigis kolmes uuringus (15-50310 ja 15-50821 ja 15-50718).

Sümptomid (subjektiivsed näitajad)

Kõige tülikamat sümptomit hinnati enne ravi algust, 4. ja 12. nädalal ning raskusaste määratleti järgmiselt: puudub=0, kerge=1, mõõdukas=2, tõsine=3. Tabelis 2 on toodud keskmine muutus kõige tülikama sümptomi raskusastmes pärast 12 nädalat; andmed pärinevad seonduvast statistilisest erinevusanalüüsist vs uuringutest 15-50310 ja 15-50821 saadud platseeborühma andmed.

Tabel 2. Esmane efektiivsusanalüüs – muutus algväärtusest 12. nädalal kõige tülikamas sümptomis (ITT, LOCF)

Uuring	Kuivus			Düspareuunia		
	60 mg OSP	Platseebo	p-väärtus (P)	60 mg OSP	Platseebo	p-väärtus (P)
Uuring 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Uuring 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Tabelis 3 on ära toodud nende osalejate osakaal, kes teatasid 12. nädalal muutusest kõige tülikamas sümptomis.

Skoori „paranemine“ defineeriti kui raskusastme vähenemist 1 või enama punkti võrra.

Skoori „leevenemine“ defineeriti kui kergeste sümptomite esinemist või täielikku puudumist 12. nädalal.

Skoori „märkimisväärne paranemine“ kasutati ainult neil patsientidel, kelle kõige tülikam sümptom oli ravi alguses mõõdukas või tõsine ning muutus tõsisest kergeks või mõõdukast puuduvaks.

Tabel 3. Kõige tülikama sümptomi paranemise, leevenemise või märkimisväärse paranemise skooriga patisientide osakaal pärast 12 nädalat ospemifeeni- või platseeborühmas (ITT, LOCF)

	Paranemine		Leevenemine		Märkimisväärne paranemine	
	60 mg OSP	Platseebo	60 mg OSP	Platseebo	60 mg OSP	Platseebo
Uuring 15-50310	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
Kuivus	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Uuring 15-50821	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
Kuivus	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Uuring 15-50310	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
Düspareuunia	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Uuring 15-50821	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
Düspareuunia	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

Mõlemas uuringus täheldati 4. nädalal kõige tülkama sümptomi paranemises võrreldes algnäitajatega trendi ospemifeeni, mitte platseebo kasuks, kuigi erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Kliiniline ohutus

Kõigis ospemifeeniga läbi viidud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esines süvaveenitromboosi ospemifeeni 60 mg annuse juures sagedusega ligikaudu 3,65 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik 0,44...13,19) vs 3,66 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta platseebo puhul (95% usaldusvahemik 0,09...20,41, suhteline risk 1,0).

Naiste endomeetriumi ohutust hinnati enne ravi ja 12. nädalal kahes 12-nädalases III faasi uuringus (uuringud 15-50310 ja 15-50821: ospemifeen, n=302; platseebo, n=301). Uuringu 15-50310 jätku-uuringus (ospemifeen, n=41; platseebo, n=18) osalemise lõpetajatel ja pikaajalises 52-nädalases ohutusuuringus osalejatel (uuring 15-50718: ospemifeen, n=276; platseebo, n=46) hinnati endomeetriumi ohutust enne ravi ja 12. kuul. Kokku teostati ravieelne ja 52. nädala biopsia 317-l ospemifeeni saanud osalejal ja 64-l platseebot saanud osalejal. Kummaski ajapunktis ei teatatud ühestki endomeetriumi hüperplaasia juhus.

Ospemifeenirühmas tekkis ainult ühel osalejal (0,3%) 88 päeva pärast uuringuravimi viimast annust endomeetriumi hüperplaasia (lihtne atüüpiline hüperplaasia). Kummaski rühmas ei tekkinud ühelgi osalejal uuringu jooksul endomeetriumi vähki ega rinnanäärmevähki. Kõigis platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes puudus ospemifeeni ja platseebo võrdlemisel märkimisväärne erinevus rinnanäärmevähiga seotud kõrvaltoimetes. Rindade palpeerimisel ja mammograafias tuvastatud anomaalsete, kuid kliiniliselt ebaoluliste leidude esinemissagedus vähenes ospemifeen 60 mg kasutamisel (1-aastane uuring – uuring 15-50718) vastavalt 1,6%-lt 0,6%-le ja 11,8%-lt 8,1%-le. Sellele vastupidiselt suurenes platseeborühmas anomaalsete, kuid kliiniliselt ebaoluliste leidude hulk mammograafias 6,5%-lt 8,3%-le. Rindade palpeerimisel platseeborühmas anomaalseid leide ei tuvastatud, ei ravieelselt ega uuringu lõpus.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ospemifeeniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta VVA ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ospemifeen imendub kiirelt pärast suukaudset manustamist; täiskõhu tingimustes on annusejärgne T_{max} ligikaudu 3...4 tundi. Ospemifeeni absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud. Ospemifeeni keskmine C_{max} ja AUC_{0-24hr} pärast üks kord ööpäevas täiskõhu tingimustes manustatud 60 mg ospemifeeni olid vastavalt 785 ng/ml ja 5448 ng•hr/ml.

Ospemifeeni manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga on C_{max} ja AUC vastavalt 2,5 ja 1,9 korda kõrgemad ning muutlikkus on paastumisega võrreldes väiksem. Kahes toidu toimete uuringus, kus kasutati kaubanduslikust valmistist erinevaid tablette, suurenes ospemifeeni ekspositsioon vähese rasvasisaldusega toidu korral ligikaudu kaks korda ning suure rasvasisaldusega toidu korral ligikaudu kolm korda. Ospemifeeni on soovitatav võtta koos toiduga, iga päev samal kellaajal.

Jaotumine

Ospemifeen ja 4-hüdroksüospemifeen seonduvad ulatuslikult (mõlemad > 99%) seerumivalkudega. Plasma-/vererakkude [^{14}C]-ospemifeeni (< 3%) ja [^{14}C]-4-hüdroksüospemifeeni (< 2%) jaotumine on madal. Ilmne jaotusruumala on 448 l.

Biotransformatsioon

Ospemifeen ja selle peamine metaboliit, 4-hüdroksüospemifeen, metaboliseeritakse mitmeid metaboolseid teid pidi. Peamised kaasatud ensüümid on UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ja UGT1A8 ning CYP2C9, CYP3A4 ja CYP2C19. Inimese massitasakaalu uuringus täheldati peamise metaboliidi 4-hüdroksüospemifeeni moodustumismääraga piiratud eritumist ($t_{1/2}$ sarnanes lähteühendi omale). Peamised radioaktiivsed komponendid nii plasmas kui väljaheites olid ospemifeen ja peamine metaboliit 4-hüdroksüospemifeen. Ospemifeen ja peamine metaboliit 4-hüdroksüospemifeen moodustasid vastavalt 20% ja 14% kogu seerumi radioaktiivsusest. Populatsioonile tuginedes oli organismi ilmne kogukliirens 9,16 l/hr.

In vitro ei inhibeerinud ega indutseerinud manustatud ospemifeen ega 4-hüdroksüospemifeen CYP450 ensüümide aktiivsust kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Ospemifeen ja 4-hüdroksüospemifeen inhibeersid glükuronisatsiooni UGT1A3 ning UGT1A9 kaudu *in vitro* kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. *In vitro* uuringutes on ospemifeen CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ja CYP2D6 nõrk inhibiitor. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et ospemifeen on CYP2B6 ja CYP3A4 nõrk indutseerija. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud ospemifeen ja 4-hüdroksüospemifeen P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentset valku (BCRP), orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, ega orgaanilisi anioonitransportereid (OAT)1, OAT3 ega sapisoolade väljavoolu pumba (BSEP) transportereid. Ei ole teada, kas ospemifeen on seedekulgla BCRP substraat. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ospemifeeni manustamisel koos BCRP inhibiitoriga.

Eritumine

Ospemifeeni ilmne lõplik poolväärtusaeg menopausijärgses eas naistel on ligikaudu 25 tundi. Pärast [³H]-ospemifeeni suukaudset manustamist söömata seisundis eritus väljaheitega ligikaudu 75% ja uriiniga 7% annusest. Vähem kui 0,2% ospemifeeni annusest eritus muutumatul kujul uriiniga. Pärast 60 mg ospemifeeni ühekordset suukaudset manustamist täis kõhu tingimustes väljaheitega 17,9%, 10,0% ja 1,4% manustatud annusest vastavalt ospemifeeni, 4-hüdroksüospemifeeni ja 4'-hüdroksüospemifeenina. Ülejäänud fraktsiooni saatus on teadmata, kuid tõenäoliselt võib seda selgitada glükuronidi metaboliitide moodustumisega.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 60...240 mg ja täis kõhu tingimustes on ospemifeeni farmakokineetika lineaarne.

Patsientide erirühmad

Vanus

Uuritud vanusevahemikus (40...80-aastased) ei täheldatud ospemifeeni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Ospemifeeni farmakokineetika uuringuid lastel ei ole läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Muutmata toimeaine neerudekaudne kliirens on vähetähtis eritumisrada; vähem kui 0,2% ospemifeeni annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Võrreldes tervete samaväärsete osalejatega tõusis tõsise neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ospemifeeni ekspositsioon ligikaudu 20%. Tõsise neerufunktsiooni kahjustusega ja tervete osalejate võrdlemisel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud. Erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ospemifeen metaboliseeritakse peamiselt maksas. Võrreldes tervete samaväärsete osalejatega avaldab kerge ja mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus (Child-Pugh skoor 5...9) ospemifeeni

farmakokineetikale ainult kerget toimet. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli ospemifeeni ja 4-hüdroksüospemifeeni ekspositsioon vastavalt ligikaudu 30% ja 70% kõrgem. Neid mõõdukast maksafunktsiooni kahjustusest tingitud muutusi ospemifeeni farmakokineetikas ei peeta ospemifeenile omase farmakokineetilise varieeruvuse tõttu kliiniliselt oluliseks. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tõsise maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh skoor > 9) patsientidel ei ole ospemifeeni farmakokineetikat hinnatud.

Sugu

Senshio on näidustatud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel.

Rass

VVA uuringutes on rassipõhiseid farmakokineetilisi erinevusi uuritud 1091-l menopausijärgses eas naisel, kellest 93,1% olid valgenahalised, 3,9% mustanahalised, 1,8% asiaadid ja 1,1% muu rassi esindajad. Neis rühmades ei esinenud märkimisväärselt erinevusi ospemifeeni plasmakontsentratsioonides; sellegipoolest ei ole võimalik rassi mõju lõplikult määrata.

CYP2C9 madala aktiivsusega isikud

Nii CYP2C9 kui CYP3A4 osalevad ospemifeeni metabolismis. Ketokonasooli, tugeva CYP3A4 inhibiitori koosmanustamine tõstis ospemifeeni AUC-d 1,4 korda. CYP2C9 madala aktiivsusega isikute puhul võib koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega märkimisväärselt suurendada ospemifeeni süsteemset kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb vältida ospemifeeni koosmanustamist tugevate/mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega neil patsientidel, kes on või keda kahtlustatakse olevat CYP2C9 madala aktiivsusega, tuginedes genotüpiseerimisele või eelnevale kokkupuutele/kogemustele teiste CYP2C9 substraatidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel, rottidel, koertel ja makaakidel (*cynomolgus*) läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes olid peamised toksilisuse sihtelundid munasari, emakas ja maks. Ospemifeeniga seotud muutuste hulka kuulusid munasarja folliikulite tsüstid, endomeetriumi stromaalne atroofia ja endomeetriumi hüpertroofia / hüperplaasia, mis on kooskõlas ospemifeeni farmakoloogilise aktiivsusega tervetel, normaalse tsükliga loomadel. Maksas täheldati maksarakkude hüpertroofiat või suurenenud glükogeeni ladustamist,alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja alkaalse fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemist. Üldiselt on need leiud iseloomulikud CYP isoensüümide indutseerimisele ja neid peetakse adaptiivseks vastuseks, millega ei kaasne histopatoloogilisi märke maksakahjustusest. Ospemifeeni kliinilistes uuringutes osalenud menopausijärgses eas naistel ei täheldatud muutusi vere biokeemilistes parameetrites nagu ALAT või ALP. Üldiselt peetakse katseloomadel korduvtoksilisuse uuringus täheldatud muutusi maksas ensüümide indutseerimisest tingitud adaptiivseteks muutusteks ja arvestades kliiniliste nähtude puudumisega, ei tekita need tõenäoliselt inimestele ohutusprobleeme.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* analüüsides ei olnud ospemifeen mutageenne ega klastogeenne.

Emashiirtel läbi viidud 2-aastases kartsinogeensusuuringus põhjustas ospemifeen raviga seonduvaid neoplastilisi leide neerupealistes ja munasarjades. Nende annuste juures oli süsteemne ekspositsioon (AUC) 2,1; 4,0 ja 4,7 korda suurem kui AUC menopausijärgses eas naistel annuse 60 mg/ööpäevas juures. Loomadel, kellele manustati ravimi suuri annuseid, suurenes neerupealiste subkapsulaarsete rakkude ning neerupealiste kortikaalsete kasvajate esinemissagedus. Munasarjades saageti kõigi ravirühmade lõikes munajuhade stromaalsed kasvaja, munajuhade kasvaja, granuloosarakuliste kasvaja ja luteoomide esinemine.

Rottidel läbiviidud 2-aastases kartsinogeensusuuringus registreeriti kõigi ospemifeeni annuste juures enamjaolt healoomuliste tüümuse kasvaja esinemissageduse selge suurenemine. See toime oli ilmselt tingitud ka ospemifeeni antiöstrogeensest toimest sihtkoele, mis võimendas füsioloogilist tüümuse involutsiooni (atroofia) protsessi, mida östrogeenid indutseerivad alates puberteedieast. Maksas registreeriti kõigi ospemifeeni annuste juures hepatotsellulaarsete kasvaja esinemise saaginemist.

Manustatud annuste juures oli süsteemne ekspositsioon (AUC) 0,3; 1,0 ja 1,2 korda suurem kui AUC menopausijärgses eas naistele 60 mg/ööpäevas manustamisel.

Kuna nimetatud uuringutes raviti närilisi nende reproduktiivse perioodi jooksul, peetakse kasvajate teket üldjuhul närilistele spetsiifiliste hormonaalmehhanismide tulemuseks; tõenäoliselt ei oma need leiud menopausijärgses eas naistele kliiniliselt olulist tähendust.

Ospemifeen ei olnud rottidel ega küülikutel teratogeenne. Kahte põlvkonda hõlmavas, sünnieelset ja -järgset arengut käsitlevas reproduktsiooniuringus indutseeris ospemifeen F1-põlvkonnas implantatsioonijärgset kadu, surnult sündinud järglaste arvu suurenemist ning sünnijärgsete surmajuhtumite sagenemist. Emasloomade F0-põlvkonnas täheldati tiinusperioodi märkimisväärset pikenemist. Kõik ekspositsioonid olid aga märksa madalamad kui inimestele mõeldud ekspositsioon. Täheldatud reproduktiivseid toimeid seostatakse ospemifeeni toimega östrogeenretseptorile. Fertiilsusuuringuid ei teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E578)
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Povidoon (E1201)
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Makrogoolid (E1521)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC-alumiinium blister. Pakendis on 7, 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Senshio 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ospemifeen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg ospemifeeni.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/978/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/978/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/978/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Senshio

AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Senshio 60 mg tabletid
ospemifeen

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shionogi

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Senshio 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid ospemifeen

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Senshio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Senshio võtmist
3. Kuidas Senshio'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Senshio'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Senshio ja milleks seda kasutatakse

Senshio sisaldab toimeainena ospemifeeni. Ospemifeen kuulub ravimite rühma, mis ei sisalda hormone ja mida kutsutakse selektiivseteks östrogeeni retseptori modulaatoriteks (SERMid).

Senshio on kasutamiseks naistel, kellel esinevad mõõdukad kuni tõsised menopausijärgsed sümptomid tupes ja väljaspool seda, nt sügelemine, kuivus, põletustunne ja valu suguühte ajal (düspareunia). Seda seisundit nimetatakse vulvovaginaalseks atroofiaks. Seda põhjustab naishormoon östrogeeni taseme langus teie organismis. See omakorda võib põhjustada tupeseinte õhenemist. See on loomulik menopausijärgne ilming.

Senshio toime on teatud määral östrogeeni kasuliku toime sarnane, aidates leevendada sümptomeid ning vulvovaginaalse atroopia tekkepõhjuseid.

2. Mida on vaja teada enne Senshio võtmist

Senshio'd ei tohi võtta

- kui olete ospemifeeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on käesolevalt või on olnud verehüübed veenides (tromboos), nt jalgades (süvaveenitromboos), kopsudes (kopsuemboolia) või silmades (võrkkesta tromboos);
- kui teil on ebaselge põhjusega tupeverejooks;
- kui teie arst kahtlustab teil olevat või kui teil ravitakse rinnanäärmevähki;
- kui teie arst kahtlustab teil olevat või kui teil ravitakse vähki, mis on tundlik östrogeenidele, nagu emakavähk;
- kui teil on emaka limaskesta liigne paksenemine, nagu endomeetriumi hüperplaasia.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pärast Senshio'ga ravi alustamist tuleb käia regulaarselt arstlikel läbivaatustel (vähemalt kord aastas). Neil läbivaatustel pidage oma arstiga nõu Senshio'ga ravi jätkamise kasu ja riskide osas.

Enne Senshio võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- teie lähisugulasel on olnud verehüüve jalas, kopsus või muus siseelundis;
- te olete tõsiselt ülekaaluline ($KMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
- teil on autoimmuunhäire nimetusega süsteemne erütematoosne luupus (SLE);
- kui teil on olnud insult (tserebrovaskulaarne häire) või kui teie arst on teile öelnud, et teil on suur oht selle tekkimiseks;
- kui teil on mis tahes muu günekoloogiline haigus, v.a vulvovaginaalne atroofia;
- kui teil on olnud rinnanäärmevähk.

Senshio võtmise ajal:

- Kui te ei saa suure kirurgilise operatsiooni, vigastuse või haiguse tõttu pikka aega kõndida või peate samas asendis istuma, võib see halvendada teie verevarustust ning ajutiselt suurendada verehüüvete tekkeriski. Seetõttu peate viivitamatult oma arstiga nõu pidama. Teie arst võib soovitada ravi peatamist vähemalt 4...6 nädalat enne suurt kirurgilist operatsiooni või pikaajalist voodirežiimi, nt vigastuse või haiguse tõttu. Senshio'ga ravi võib uuesti alustada pärast seda, kui olete taas liikumisvõimeline ning oma arstiga eelnevalt nõu pidanud.
- Kui Senshio võtmise ajal või peatselt pärast võtmise lõpetamist tekib tupeverejooks, **pidage nõu oma arstiga**.
- Kui teil tekivad Senshio võtmise ajal verehüübe nähud, nt valulikud tursed ja punetus jalgadel, äkiline valu rinnus, hingamisraskused või insult, **lõpetage Senshio võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole**.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega noorukitele. See ravim on ette nähtud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel.

Muud ravimid ja Senshio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Senshio'd ühegi järgmise ravimiga

- östrogeenid;
- mis tahes ravimid, mis kuuluvad rühma nimetusega SERMid, nagu nt tamoksifeen, toremifeen, basedoksifeen ja raloksifeen.

Enne Senshio võtmist pidage nõu oma arstiga, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- flukonasool (suukaudne ravim seeninfektsioonide raviks), kuna see võib tõsta ospemifeeni sisaldust teie veres. Teie arst võib kaaluda Senshio'ga ravi katkestamist flukonasooli kasutamise ajal;
 - ükskõik milline järgmistest ravimitest, mis võivad viia Senshio toime vähenemiseni:
 - rifampitsiin ja rifabutiin, mida kasutatakse tavaliselt tuberkuloosi raviks;
 - karbamasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampide/krambihoogude raviks (antikonvulsandid);
 - naistepuna – ravimtaim, mida kasutatakse mõnikord depressiooni raviks;
 - orlistaat, mida kasutatakse mõnikord rasvumise raviks;
 - ükskõik milline järgmistest ravimitest, kuna nende kontsentratsioonid võivad Senshio võtmise aja suurened:
- metformiin, mida kasutatakse II tüüpi diabeedi raviks;
 - atsikloviir, mida kasutatakse ohatise ja genitaalherpese raviks;
 - gantsikloviir, mida kasutatakse infektsioonide raviks, mille tekitaja on tsütomegaloviirus;
 - oksaliplatiin, vähivastane ravim kaugelearenenud (metastaatilise) jämesoole- või pärasoolevähis raviks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Senshio on näidustatud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel. Seda ei tohi võtta naised, kes on rasedad, kes võivad veel rasestuda või kes imetavad, sest Senshio kasutamise kohta rasedatel, menopausieelses eas ja imetavatel naistel andmed puuduvad.

Kui te Senshio võtmise ajal rasestute, teatage sellest viivitamatult oma arstile. Ravi tuleb kohe lõpetada.

Ärge võtke Senshio'd, kui te toidate rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Senshio ei mõjuta või mõjutab väga vähe autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Senshio sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Senshio sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Senshio'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett suukaudselt iga päev samal kellaajal. Senshio'd on soovitatav võtta koos toiduga. Tabletid tuleb alla neelata tervelt, koos toiduga.

Senshio'd tuleb võtta iga päev, vastavalt teie arsti ettekirjutusele.

Maksahaigusega patsiendid

Seda ravimit ei soovitata, kui teie maksafunktsioon on tõsiselt häiritud.

Kui te võtate Senshio'd rohkem kui ette nähtud

Kui võtate määratud rohkem tablette, teavitage oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Senshio'd võtta

Kui unustate tableti võtmata, võtke see samal päeval (koos toiduga) kohe, kui see teile meenub. Ärge võtke samal päeval kahte tabletti, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Senshio võtmise

Senshio võtmisest pole kasu, kui te ei pea enne selle võtmise lõpetamist arstiga nõu. Teie arst selgitab teile ravi peatamisega kaasnevaid toimeid ja arutab teiega ka teisi võimalikke ravimeetodeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- seenest tingitud suguelundite infektsioon (kandidiaas);
- kuumahood (sealhulgas liigne higistamine);
- lihaskrambid;
- tupevoolus või eritis suguelunditest;
- lööve;
- peavalu;
- tupeverejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- emaka limaskestast (endomeetriumi) paksenemine, mis tuvastatakse ultraheliuuringus (endomeetriumi hüpertroofia);
- allergiline reaktsioon. Allergilise reaktsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda lööve, nahasügelus, kublad nahal (urtikaaria), keele ja kõri turse, mis võib raskendada hingamist ja neelamist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Senshio'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget „Kõlblik kuni:“ („EXP“). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Senshio sisaldab

- Toimeaine on ospemifeen. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg ospemifeeni.
- Teised koostisosad on:
 - **Tableti sisu:** kolloidne ränioksiid (E 551), magneesiumstearaat (E 578), mannitool (E 421), mikrokristalliline tselluloos (E 460), povidoon (E 1201), eelželatiniseeritud maisitärklis, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) (vt lõik 2 „Senshio sisaldab naatriumi“).
 - **Õhuke polümeerikate:** hüpromelloos (E 464), laktoosmonohüdraat (vt kõik 2 „Senshio sisaldab laktoosi“), titaandioksiid (E 171), triatsetiin (E 1518), polüetüleenglükool (E 1521).

Kuidas Senshio välja näeb ja pakendi sisu

Senshio 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ovaalsed kaksikkumerad valged kuni valkjad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 12 mm pikad ja 6,45 mm laiad), mille ühel küljel on pimetrükk „60“.

Need on pakitud blisterpakenditesse ning on saadaval 7, 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

Tootja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

DE

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

ES

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

IT

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

PT

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

FR

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.