

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Senshio 60 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 60 mg d'ospémifène.

Excipient(s) à effet notoire :

Un comprimé pelliculé contient 1,82 mg de lactose sous forme monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés de dimensions 12 mm x 6,5 mm, ovales biconvexes, blancs à blanc cassé et comportant l'inscription « 60 » gravée d'un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Senshio est indiqué dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale (AVV) symptomatique modérée à grave chez les femmes ménopausées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de 60 mg une fois par jour à prendre avec de la nourriture chaque jour à la même heure.

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise avec de la nourriture aussitôt que le patient s'en aperçoit. Une double dose ne doit pas être prise le même jour.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'ospémifène n'a pas été étudié chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique grave. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Senshio chez ces patientes (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'ospémifène dans la population pédiatrique dans l'indication de traitement de l'AVV symptomatique modérée à grave chez les femmes ménopausées.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler un comprimé par jour en une fois sans le croquer avec de la nourriture. Cette prise doit se faire chaque jour à la même heure.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Événements thromboemboliques veineux (ETEV) actifs ou antécédents, y compris thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose veineuse rétinienne.
- Hémorragie vaginale inexpliquée.
- Patientes chez lesquelles on suspecte un cancer du sein ou patientes soumises à un traitement actif (y compris traitement adjuvant) du cancer du sein (voir rubrique 4.4).
- Tumeur maligne en lien avec les hormones sexuelles, qu'elle soit suspectée ou active (par ex., cancer de l'endomètre).
- Patientes présentant des signes ou symptômes d'hyperplasie endométriale ; la sécurité n'a pas été étudiée dans ce groupe de patientes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale, il convient d'initier le traitement par l'ospémifène uniquement en cas de symptômes portant atteinte à la qualité de vie (par ex., dyspareunie et sécheresse vaginale). Dans tous les cas, les risques et les bénéfices doivent être évalués de manière attentive au moins une fois par an en tenant compte des autres symptômes de la ménopause, des effets sur les tissus utérins et mammaires et des risques thromboemboliques et cérébrovasculaires. Le traitement par l'ospémifène ne doit être poursuivi que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Résultats relatifs à l'endomètre

Dans des études cliniques, une augmentation moyenne de 0,8 mm de l'épaisseur de l'endomètre (évaluée par échographie précisée dans le protocole) est observée après 12 mois et les hémorragies vaginales ou les saignements vaginaux légers (spotting) n'augmentent pas dans le groupe traité par ospémifène par rapport au groupe traité par placebo. L'apparition d'hémorragie ou de saignement léger pendant le traitement ou leur persistance une fois le traitement arrêté doit toujours faire l'objet d'un examen, pouvant inclure une biopsie de l'endomètre afin d'exclure une tumeur maligne endométriale. L'incidence de l'hyperplasie endométriale est de 0,3% (1 cas sur 317 biopsies) après 1 an de traitement avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,74% (voir rubrique 5.1). Des polypes endométriaux bénins ont été signalés chez 0,4% des femmes ménopausées ayant reçu un traitement par ospémifène d'une durée allant jusqu'à 1 an, contre 0,2% chez les femmes traitées par placebo.

Événements thromboemboliques veineux (ETEV)

Le risque d'ETEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) est augmenté avec d'autres modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM). Le risque d'ETEV associé à l'ospémifène ne peut pas être exclu. Les facteurs de risque d'ETEV généralement reconnus incluent un âge avancé, des antécédents familiaux, une obésité sévère (IMC > 30 kg/m²) et un lupus érythémateux systémique (LES). Le risque d'ETEV est temporairement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme majeur ou d'opération chirurgicale importante. Le traitement par l'ospémifène doit être interrompu au moins 4 à 6 semaines avant et pendant une immobilisation prolongée (par ex., rétablissement post-chirurgical, alitement prolongé). Le traitement ne doit reprendre qu'après mobilisation de la patiente.

Si un ETEV se développe une fois le traitement initié, le traitement doit être interrompu. Il convient de conseiller aux patientes de contacter leur médecin immédiatement si elles ressentent un symptôme potentiel de thromboembolie (par ex., gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Événements vasculaires cérébraux

Le risque d'événement vasculaire cérébral est possiblement augmenté avec d'autres SERM. Le risque d'événement vasculaire cérébral associé à l'ospémifène ne peut pas être exclu et doit donc être pris en compte lors de la prescription d'ospémifène à des femmes ménopausées ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque significatifs d'accident vasculaire cérébral.

Pathologie gynécologique préexistante autre que des signes d'atrophie vaginale

Les données d'essais cliniques sur l'utilisation de l'ospémifène chez les patientes présentant d'autres affections gynécologiques sont limitées. Il est recommandé d'examiner et de traiter toute pathologie supplémentaire de manière appropriée avant le début du traitement par l'ospémifène.

Cancer du sein

L'ospémifène n'a pas fait l'objet d'études officielles chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein. On ne dispose d'aucune donnée sur utilisation concomitante d'ospémifène et de médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. L'ospémifène ne doit donc être utilisé pour le traitement de l'AVV qu'une fois le traitement du cancer du sein terminé, y compris le traitement adjuvant.

Bouffées de chaleur

L'ospémifène peut augmenter l'incidence de bouffées de chaleur et n'est pas efficace dans la réduction des bouffées de chaleur associées au déficit d'estrogènes. Chez certaines patientes asymptomatiques, des bouffées de chaleur peuvent apparaître au début du traitement. Environ 1 % des sujets ont interrompu le programme clinique de phase 2/3 en raison de bouffées de chaleur.

Administration concomitante avec le fluconazole

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'ospémifène et de fluconazole (voir rubrique 4.5). Si nécessaire en raison d'une diminution de la tolérance, l'ospémifène doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par fluconazole.

Teneur en lactose

Senshio contient du lactose. Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Senshio contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'ospémifène

Le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A et du CYP2C9 et un inhibiteur puissant du CYP2C19, multiplie l'aire sous la courbe (ASC) de l'ospémifène par 2,7. Ces résultats suggèrent qu'une administration concomitante d'ospémifène et de tout autre médicament inhibant l'activité du CYP3A4 et du CYP2C9 (par ex., fluconazole) devrait augmenter l'exposition à l'ospémifène d'une manière similaire. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante d'ospémifène et de fluconazole. En cas de diminution de la tolérance à l'ospémifène, celui-ci doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par fluconazole.

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P, multiplie l'ASC de l'ospémifène par 1,4. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative, étant donné la variabilité pharmacocinétique propre à l'ospémifène. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne sont donc pas supposés induire un changement d'exposition à l'ospémifène significatif du point de vue clinique. L'administration concomitante d'ospémifène et d'inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A4 doit être évitée chez les patientes qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 connus ou suspectés sur la base du génotypage ou d'antécédents/expériences avec d'autres substrats du CYP2C9.

La rifampicine, un inducteur enzymatique puissant du CYP3A/CYP2C9, diminue l'ASC de l'ospémifène de 58%. L'administration concomitante d'ospémifène et d'inducteurs enzymatiques puissants comme la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis et la rifabutine est donc susceptible de diminuer l'exposition à l'ospémifène, ce qui pourrait induire une baisse de l'effet clinique.

L'inhibition d'UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ou UGT1A8 peut potentiellement affecter la glucuronidation de l'ospémifène et/ou du 4-hydroxyospémifène.

Chez des volontaires saines, l'administration orale concomitante d'oméprazole, un médicament qui augmente le pH gastrique, ne modifie pas l'absorption de l'ospémifène.

Effets de l'ospémifène sur d'autres médicaments

Des études d'interactions ont été effectuées avec des substrats tests du CYP2C9 (warfarine), du CYP3A4 (midazolam), du CYP2C19 ainsi que du CYP3A4 (oméprazole) et du CYP2B6 (bupropion). L'ospémifène n'induit pas de changement d'exposition aux substrats cliniquement significatif, ce qui indique que l'ospémifène n'affecte pas les activités de ces enzymes *in vivo* de manière cliniquement significative.

L'ospémifène et son métabolite principal, le 4-hydroxyospémifène, inhibent le transporteur de cations organiques (OCT)1 *in vitro* à des concentrations cliniquement efficaces. L'ospémifène peut donc augmenter les concentrations de médicaments qui sont des substrats de l'OCT1 (par ex., metformine, acyclovir, ganciclovir et oxaliplatine).

In vitro, l'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène ont inhibé la glucuronidation principalement par UGT1A3 et UGT1A9 à des concentrations cliniquement efficaces. La pharmacocinétique des médicaments qui sont principalement métabolisés par UGT1A3 et UGT1A9 pourrait être affectée lors d'une administration concomitante avec l'ospémifène et la co-administration doit être effectuée avec prudence.

La sécurité de l'utilisation de l'ospémifène administré en même temps que des estrogènes ou autres SERM, comme le tamoxifène, le torémifène, le bazédoxifène et le raloxifène, n'a pas été étudiée et son utilisation concomitante n'est pas recommandée.

En raison de sa nature lipophile et de ses caractéristiques d'absorption, une interaction entre l'ospémifène et des médicaments comme l'orlistat ne peut pas être exclue. Il est donc recommandé

d'être prudent en cas d'association d'ospémifène et d'orlistat. Une baisse d'efficacité de l'ospémifène doit faire l'objet d'une surveillance clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Senshio est réservé aux femmes ménopausées exclusivement et ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer. En cas de grossesse pendant le traitement par ospémifène, ce traitement doit être arrêté immédiatement.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ospémifène chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu.

Allaitement

Senshio ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Senshio n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les bouffées de chaleur (7,5 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Candidose vulvovaginale / infections mycotiques	-
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité médicamenteuse ^b , hypersensibilité ^b , gonflement de la langue
Affections du système nerveux	Céphalées ^c	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur ^d	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash (y compris rash érythémateux, rash généralisé)	Prurit, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Pertes vaginales, pertes génitales, hémorragie vaginale	Hypertrophie de l'endomètre ^a (épaisseur de l'endomètre déterminée par échographie)

^a Hypertrophie de l'endomètre est un terme du dictionnaire MedDRA qui désigne une épaisseur endométriale mise en évidence par échographie.

^b Des réactions d'hypersensibilité incluant les effets indésirables cités parmi les affections de la peau et du tissu sous-cutané, un gonflement de la langue, un œdème du pharynx et un rétrécissement de la gorge ont été rapportés.

^c La fréquence des céphalées indiquée dans le tableau est celle calculée à partir des données des études cliniques de phases II/III, dans lesquelles la fréquence était comparable entre les groupes ospémifène 60 mg (5,4 %) et placebo (5,9 %).

^d Bouffées de chaleur incluant hyperhidrose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'ospémifène a été administré à des sujets sous forme de dose unique allant jusqu'à 800 mg/jour et de doses répétées allant jusqu'à 240 mg/jour pendant 7 jours et jusqu'à 200 mg/jour pendant 12 semaines. Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'ospémifène. En cas de surdosage, des mesures générales de soutien doivent être mises en place en fonction des signes et symptômes de la patiente.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, Code ATC : G03XC05

Effets pharmacodynamiques

L'ospémifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes non stéroïdien.

La baisse des taux d'estrogènes après la ménopause entraîne une AVV caractérisée par une diminution de la maturation des cellules épithéliales du vagin, une baisse progressive de la vascularisation des tissus vaginaux et une diminution de la lubrification. Le taux de glycogène dans les cellules épithéliales du vagin diminue aussi, ce qui entraîne une réduction de la colonisation par les lactobacilles et une augmentation du pH vaginal. Ces changements entraînent des signes cliniques comprenant sécheresse vaginale, rougeur, pétéchies, pâleur et friabilité de la muqueuse. De plus, ces changements peuvent entraîner des symptômes chroniques associés à l'AVV, dont les plus fréquents sont la sécheresse vaginale et la dyspareunie.

La médiation des effets biologiques de l'ospémifène est assurée par la liaison de l'ospémifène et de son métabolite principal aux récepteurs des estrogènes. La contribution relative de ce métabolite à l'effet pharmacologique est estimée à environ 40 %. Cette liaison entraîne l'activation de certaines voies estrogéniques (agonisme) et l'inhibition d'autres voies estrogéniques (antagonisme). Le profil d'activité biologique chez l'homme est principalement dû à la substance mère.

Des résultats précliniques montrent que l'ospémifène et son métabolite principal ont un effet similaire aux estrogènes dans le vagin : ils augmentent la maturation cellulaire et la mucification de l'épithélium vaginal. Dans la glande mammaire, ils agissent principalement comme des antagonistes estrogéniques. Dans les os, l'ospémifène exerce une activité de type agoniste. Dans l'utérus, l'ospémifène et son métabolite principal ont de faibles effets agonistes/antagonistes partiels. Ces résultats précliniques sont cohérents avec les résultats d'essais cliniques démontrant que l'ospémifène présente un effet bénéfique

sur la physiologie vaginale sans effets de type estrogénique apparents sur le tissu mammaire (voir la sous-rubrique Efficacité et sécurité cliniques).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'ospémifène ont principalement été déterminées à partir de deux essais multicentriques contrôlés contre placebo d'une durée de 12 semaines (essais 15-50310 et 15-50821) et d'un troisième essai de sécurité à long terme d'une durée de 52 semaines (essai 15-50718) chez des patientes ménopausées atteintes d'AVV. Dans ces essais, 1 102 sujets au total ont reçu 60 mg d'ospémifène et 787 sujets ont reçu un placebo.

Dans les deux études de 12 semaines (essais 15-50310 et 15-50821), 739 patientes ont reçu de l'ospémifène et 724 patientes ont reçu le traitement placebo. Toutes les patientes ont reçu un lubrifiant vaginal non hormonal à utiliser en cas de besoin. Les effets sur les critères d'évaluation de l'efficacité dans le groupe ospémifène ont donc été évalués en plus des effets obtenus avec le lubrifiant seul. La population de l'étude était constituée de femmes ménopausées généralement en bonne santé, âgées de 41 à 80 ans (âge moyen = 59 ans), ayant initialement $\leq 5,0$ % de cellules superficielles dans le frottis vaginal, un pH vaginal $> 5,0$ et au moins un symptôme modéré ou grave d'AVV (la patiente devant sélectionner le symptôme le plus gênant [SPG]). Quatre critères d'évaluation principaux ont été conjointement considérés. Leur évolution par rapport à leur valeur initiale a été évaluée : le pourcentage de cellules parabasales et de cellules superficielles dans le frottis vaginal, le pH vaginal et le SPG d'AVV (sécheresse ou dyspareunie).

L'étude à long terme (essai 15-50718) était une étude de sécurité et d'efficacité randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines chez 426 femmes ménopausées avec un utérus intact. Parmi les 426 sujets recrutés dans cette étude, 363 (85,2 %) ont été randomisés dans le groupe ospémifène 60 mg, une fois par jour par voie orale et 63 (14,8 %) ont été randomisés dans le groupe placebo. L'âge moyen des participantes était de 61,7 ans dans le groupe ospémifène 60 mg et de 62,9 ans dans le groupe placebo.

Efficacité clinique

Réponses physiologiques (mesures objectives)

L'ospémifène (OSP) améliore les changements physiologiques postménopausiques. Dans deux essais pivots de 12 semaines (essais 15-50310 et 15-50821), l'ospémifène a été associé à une diminution moyenne statistiquement significative du pourcentage de cellules parabasales et du pH vaginal par rapport aux valeurs initiales ainsi qu'à une augmentation moyenne statistiquement significative du pourcentage de cellules superficielles par rapport aux valeurs initiales, en comparaison avec le placebo ($P < 0,001$ pour chaque paramètre) aux semaines 4 et 12. Cette amélioration des mesures objectives (cellules superficielles et parabasales et pH) s'est maintenue chez les femmes traitées par ospémifène dans l'étude à long terme allant jusqu'à 52 semaines. La taille de l'effet était similaire dans les trois essais (essais 15-50310, 15-50821 et 15-50718).

Symptômes (mesures subjectives)

Le symptôme le plus gênant (SPG) a été évalué avant l'initiation du traitement et après 4 et 12 semaines au moyen du score de gravité suivant : néant = 0, léger = 1, modéré = 2, sévère = 3. Le tableau 2 indique le changement moyen du score de gravité du SPG après 12 semaines et les tests statistiques associés aux différences par rapport au placebo dans les essais 15-50310 et 15-50821.

Tableau 2. Analyse d'efficacité principale, variation du symptôme le plus gênant (ITT, LOCF) entre l'inclusion et la semaine 12

Étude	Sécheresse			Dyspareunie		
	60 mg OSP	Placebo	Valeur p	60 mg OSP	Placebo	Valeur p (P)
Essai 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Essai 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Le tableau 3 indique le pourcentage de sujets ayant signalé un changement de leur SPG en semaine 12. Le terme « amélioration » a été défini comme une réduction du score de sévérité égale ou supérieure à Le terme « soulagement » a été défini comme une absence de symptômes ou des symptômes seulement légers en semaine 12.

Le terme « amélioration importante » a été restreint aux patientes qui présentaient à l'inclusion un SPG modéré ou sévère puis un changement allant de sévère à léger ou de modéré à pas de symptôme.

Tableau 3. Pourcentage de patientes présentant une amélioration, un soulagement ou une amélioration importante du SPG après 12 semaines sous ospémifène par rapport au placebo (ITT, LOCF)

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

Dans les deux études, il a été observé une tendance à l'amélioration du SPG entre l'inclusion et la semaine 4 en faveur de l'ospémifène par rapport au placebo, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative.

Sécurité clinique

En tenant compte de tous les essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'ospémifène, la fréquence des thromboses veineuses profondes a été d'environ 3,65 cas pour 1 000 patients-années avec 60 mg d'ospémifène (intervalle de confiance à 95 % de 0,44 à 13,19) par rapport à 3,66 cas pour 1 000 patients-années avec le placebo (intervalle de confiance à 95 % de 0,09 à 20,41 ; le risque relatif est de 1,0).

La tolérance endométriale chez les femmes a été évaluée initialement et en semaine 12 dans les deux études de phase III d'une durée de 12 semaines (essais 15-50310 et 15-50821 : ospémifène, n = 302 ; placebo, n = 301). Chez les sujets qui ont terminé l'étude d'extension de l'essai 15-50310 (ospémifène, n = 41 ; placebo, n = 18) et chez les sujets de l'étude de sécurité à long terme de 52 semaines (essai 15-50718 : ospémifène, n = 276 ; placebo, n = 46), la sécurité de l'endomètre a été évaluée par biopsie endométriale initialement et après 12 mois. En totalité, 317 sujets sous ospémifène et 64 sous placebo ont subi une biopsie initialement et en semaine 52. Aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre n'a été signalé à aucun de ces moments.

Un seul sujet (0,3 %) a développé une hyperplasie de l'endomètre dans le groupe ospémifène (hyperplasie simple sans atypie) 88 jours après la dernière dose du médicament étudié. Aucun sujet dans aucun des groupes n'a développé de cancer de l'endomètre ou de cancer du sein au cours des essais. En tenant compte de tous les essais cliniques contrôlés contre placebo, il n'y a eu aucune différence significative entre ospémifène et placebo en ce qui concerne les effets indésirables liés au sein. L'incidence de résultats anormaux, mais non significatifs du point de vue clinique, de palpation mammaire et de mammographie a diminué de 1,6 % à 0,6 % et de 11,8 % à 8,1 %, respectivement, dans la population sous 60 mg d'ospémifène pendant l'étude d'un an (essai 15-50718). En revanche, les résultats anormaux de mammographie, non significatifs au plan clinique, ont augmenté de 6,5 % à 8,3 % dans la population sous placebo. Aucun résultat anormal de palpation mammaire n'a été constaté dans le groupe placebo initialement ou à la fin de l'étude.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ospémifène dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'AVV (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ospémifène est absorbé rapidement après administration orale et présente un T_{max} d'environ 3 à 4 heures après la prise de la dose avec de la nourriture. La biodisponibilité absolue de l'ospémifène n'a pas été établie. La C_{max} et l' ASC_{0-24h} moyennes de l'ospémifène sont de 785 ng/mL et 5 448 ng•h/mL, respectivement, après administrations répétées de 60 mg d'ospémifène une fois par jour avec de la nourriture.

Lorsque l'ospémifène est administré avec un repas riche en matières grasses, la C_{max} et l' ASC sont multipliées par 2,5 et 1,9, respectivement, et présentent une variabilité plus faible par rapport à l'administration à jeun. Dans deux études sur les effets des aliments effectuées avec des formulations de comprimés différentes de la formulation commercialisée, l'exposition à l'ospémifène a approximativement été doublée par un repas pauvre en matières grasses et triplée par un repas riche en matières grasses. Il est recommandé de prendre l'ospémifène avec des aliments à la même heure chaque jour.

Distribution

L'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène sont fortement liés aux protéines sériques (les deux à plus de 99 %). Le ratio de distribution entre plasma et cellules sanguines du [^{14}C]-ospémifène (< 3 %) et du [^{14}C]-4-hydroxyospémifène (< 2 %) est faible. Le volume apparent de distribution est de 448 l.

Biotransformation

L'ospémifène et son principal métabolite, le 4-hydroxyospémifène, sont métabolisés par plusieurs voies métaboliques, les principales enzymes impliquées sont UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 et UGT1A8 et CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19. Dans une étude de bilan massique chez l'homme, on a observé que le métabolite principal, le 4-hydroxyospémifène, présente une élimination limitée par la vitesse de formation (avec $t_{1/2}$ similaire à celui de la substance mère). Les principaux composants radioactifs présents dans le plasma et les fèces sont l'ospémifène et son métabolite principal, le 4-hydroxyospémifène. L'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène représentent environ 20 % et 14 % de la radioactivité totale dans le sérum, respectivement. La clairance corporelle totale apparente est de 9,16 l/h en utilisant une approche de pharmacocinétique de population.

In vitro, l'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène n'ont aucun effet inhibiteur ou inducteur sur l'activité des enzymes du CYP450 à des concentrations cliniquement efficaces. *In vitro*, l'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène ont inhibé la glucuronidation par UGT1A3 et UGT1A9 à des

concentrations cliniquement efficaces. Dans les études *in vitro*, l'ospémifène est un faible inhibiteur des enzymes CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 et CYP2D6. De plus, des études *in vitro* ont montré que l'ospémifène est un faible inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4. Dans des études *in vitro*, l'ospémifène et le 4-hydroxyospémifène n'ont pas inhibé la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3, OCT2, les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, ou les transporteurs de type pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) à des concentrations cliniquement efficaces. On ne sait pas si l'ospémifène est un substrat de la BCRP dans l'intestin. Il convient donc d'être prudent en cas d'administration concomitante d'ospémifène et d'un inhibiteur de la BCRP.

Élimination

La demi-vie terminale apparente de l'ospémifène chez les femmes ménopausées est d'environ 25 heures. Après l'administration orale de [³-H]-ospémifène à des sujets à jeun, environ 75 % et 7 % de la dose sont excrétés dans les fèces et l'urine, respectivement. Moins de 0,2 % de la dose d'ospémifène est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Après une administration orale unique de 60 mg d'ospémifène avec de la nourriture, 17,9 %, 10,0 % et 1,4 % de la dose administrée ont été excrétés dans les fèces sous forme d'ospémifène, de 4-hydroxyospémifène et de 4'-hydroxyospémifène respectivement. Le devenir de la fraction restante est inconnu, mais peut probablement être expliqué par la formation de métabolites glucuronides.

Linéarité/non-linéarité

Administré avec de la nourriture à des doses comprises entre 60 mg à 240 mg, l'ospémifène présente une pharmacocinétique linéaire.

Populations particulières

Âge

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'ospémifène dans l'intervalle d'âge étudié (40-80 ans). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique portant sur l'ospémifène n'a été conduite dans la population pédiatrique.

Insuffisance rénale

La clairance rénale de la substance active sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure ; moins de 0,2 % de la dose d'ospémifène est excrété sous forme inchangée par voie urinaire. Chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale grave, l'exposition à l'ospémifène augmente d'environ 20 % par rapport aux sujets sains appariés. Aucune différence pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée entre les sujets souffrant d'insuffisance rénale grave et les sujets sains. Cette différence n'est pas considérée cliniquement pertinente et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'ospémifène est principalement métabolisé dans le foie. La pharmacocinétique de l'ospémifène n'est que légèrement affectée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (scores de Child Pugh de 5 à 9) par rapport aux témoins en bonne santé appariés. Chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique modérée, l'exposition à l'ospémifène et au 4-hydroxyospémifène augmente d'environ 30 % et 70 %. Ces changements de la pharmacocinétique de l'ospémifène en cas d'insuffisance hépatique modérée ne sont pas considérés comme ayant une importance clinique compte tenu de la variabilité pharmacocinétique propre à l'ospémifène. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique de l'ospémifène n'a pas été évaluée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > 9).

Sexe

L'utilisation de Senshio est réservée aux femmes ménopausées.

Race

Les différences pharmacocinétiques dues à la race ont été étudiées dans des essais portant sur l'AVV chez 1 091 femmes ménopausées, incluant 93,1 % de femmes blanches, 3,9 % de femmes noires, 1,8 % de femmes asiatiques et 1,1 % de femmes d'autres races. Aucune différence des concentrations plasmatiques d'ospémifène n'a été détectée entre ces groupes. L'influence de la race ne peut cependant pas être déterminée de manière concluante.

Métaboliseurs lents pour le CYP2C9

Les enzymes CYP2C9 et CYP3A4 sont impliquées dans le métabolisme de l'ospémifène.

L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, multiplie l'ASC de l'ospémifène par 1,4. Chez les métaboliseurs lents pour le CYP2C9, l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 est susceptible d'induire une augmentation importante de la concentration systémique d'ospémifène. Il convient donc d'éviter une administration concomitante d'ospémifène et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 chez les patientes qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 connus ou suspectés sur la base du génotypage ou de leurs antécédents ou expériences préalables avec d'autres substrats du CYP2C9.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité à doses répétées chez la souris, le rat, le chien et le singe cynomolgus, les organes cibles de la toxicité ont principalement été l'ovaire, l'utérus et le foie. Parmi les changements liés à l'ospémifène figuraient des kystes folliculaires ovariens, l'atrophie du stroma endométrial et l'hypertrophie/hyperplasie endométriale, ce qui est cohérent avec l'activité pharmacologique de l'ospémifène chez des animaux intacts qui ont un cycle hormonal normal. Dans le foie, on a observé une hypertrophie des hépatocytes ou une augmentation de l'accumulation de glycogène, une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) et de la phosphatase alcaline (PA). Dans l'ensemble, ces résultats caractérisent une induction des isoenzymes CYP et sont considérés comme des réponses adaptatives sans signes histopathologiques de lésion hépatique. Aucun changement de paramètres biochimiques sanguins comme l'ALAT ou la PA n'a été déterminé chez les femmes ménopausées traitées par ospémifène dans des études cliniques. Dans l'ensemble, les changements hépatiques observés en expérimentation animale dans des études de toxicité à doses répétées sont considérés comme des réponses adaptatives dues à l'induction enzymatique. Étant donnée l'absence de tout signe clinique, ils ne représentent probablement pas de problème de sécurité chez l'homme.

L'ospémifène n'a pas été mutagène ni clastogène lorsqu'il a été évalué dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Dans une étude de cancérogenèse d'une durée de 2 ans chez la souris femelle, l'ospémifène a induit des augmentations liées au traitement d'anomalies néoplasiques dans la glande surrénale et les ovaires. L'exposition systémique (ASC) à ces doses représentait 2,1, 4,0 et 4,7 l'ASC chez les femmes ménopausées recevant 60 mg/jour. Dans la glande surrénale, l'incidence de cellules surrénales sous-capsulaires et de tumeurs du cortex surrénalien était plus élevée chez les animaux traités à dose élevée. Dans l'ovaire, l'incidence de tumeurs du stroma et des cordons sexuels, de tumeurs tubulo-stromales, de tumeurs à cellules de la granulosa et de lutéomes augmentait dans tous les groupes de traitement.

Dans une étude de cancérogenèse d'une durée de 2 ans chez le rat, une nette augmentation de l'incidence de tumeurs du thymus, pour la plupart bénignes, a été constatée à toutes les doses d'ospémifène. Cet effet est probablement dû à l'effet anti-estrogénique de l'ospémifène dans ce tissu cible qui atténue le processus physiologique d'involution (atrophie) du thymus induit par les estrogènes à partir de la puberté. Dans le foie, une augmentation des tumeurs hépatocellulaires a été observée à toutes les doses d'ospémifène. L'exposition systémique (ASC) aux doses administrées représentait 0,3, 1,0 et 1,2 l'ASC chez les femmes ménopausées recevant 60 mg/jour.

Dans l'ensemble, on présume que le développement tumoral dans ces études résulte de mécanismes hormonaux spécifiques aux rongeurs lorsqu'ils sont traités pendant leur vie reproductive. Il est improbable que ces résultats revêtent une importance clinique chez les femmes ménopausées.

L'ospémifène n'est pas tératogène chez le rat ou le lapin. Dans une étude sur la reproduction portant sur deux générations concernant le développement prénatal et postnatal, l'ospémifène a augmenté les pertes après nidation, la mortinatalité ainsi que l'incidence des pertes postnatales des petits dans la génération F1. Dans la génération maternelle F0, une prolongation significative de la gestation a été observée. Cependant, les expositions étaient toutes très inférieures à l'exposition humaine prévue. Les effets observés sur la reproduction sont considérés comme étant liés à l'activité de l'ospémifène sur les récepteurs des estrogènes. Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

dioxyde de silicium colloïdal (E551) ;
stéarate de magnésium (E578) ;
mannitol (E421) ;
cellulose microcristalline (E460) ;
povidone (E1201) ;
amidon pré-gélatinisé (maïs) ;
glycolate d'amidon sodique (type A).

Pelliculage

hypromellose (E464) ;
lactose monohydraté ;
dioxyde de titane (E171) ;
triacétine (E1518) ;
macrogol (E1521).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVdC-aluminium.

Présentations de 7, 28 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 janvier 2015
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Senshio 60 mg comprimés pelliculés
ospémifène

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 60 mg d'ospémifène.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/978/001 7 comprimés pelliculés
EU/1/14/978/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/14/978/002 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Senshio

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Senshio 60 mg comprimés
ospémifène

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shionogi

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Senshio 60 mg comprimés pelliculés ospémifène

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Senshio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Senshio
3. Comment prendre Senshio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Senshio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Senshio et dans quels cas est-il utilisé

Senshio contient la substance active ospémifène.

L'ospémifène appartient au groupe des médicaments qui ne contiennent pas d'hormones appelés modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM).

Senshio est utilisé pour traiter les symptômes post-ménopausiques, d'intensité modérée à grave, ressentis dans le vagin et en dehors, tels que démangeaisons, sécheresse, brûlure et douleur pendant les rapports sexuels (dyspareunie). Ceci est connu sous le nom d'atrophie vulvovaginale, causée par une baisse du taux d'estrogènes, les hormones féminines présentes dans votre corps. Lorsque ceci se produit, les parois du vagin peuvent devenir plus fines. C'est ce qui se passe de manière naturelle après la ménopause (post-ménopause).

Les effets de Senshio sont similaires à certains des effets utiles des estrogènes, aidant à améliorer ces symptômes et les causes sous-jacentes l'atrophie vulvovaginale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Senshio

Ne prenez jamais Senshio

- si vous êtes allergique à l'ospémifène ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez ou avez eu un **caillot sanguin dans une veine** (thrombose), par exemple, dans vos jambes (thrombose veineuse profonde), vos poumons (embolie pulmonaire) ou vos yeux (thrombose rétinienne) ;
- si vous avez une **hémorragie vaginale inexpliquée** ;
- si votre médecin pense que vous pourriez souffrir d'un **cancer du sein** ou si vous êtes traitée pour cancer du sein ;
- si votre médecin pense que vous pourriez souffrir d'un **cancer sensible aux estrogènes**, tel que le cancer de l'utérus, ou si vous êtes traitée pour un cancer sensible aux estrogènes ;
- si vous présentez un **épaississement excessif de la muqueuse utérine**, comme une hyperplasie endométriale.

Avertissements et précautions

Une fois avoir commencé à prendre Senshio, vous devez vous rendre chez votre médecin pour des contrôles réguliers (au moins une fois par an). Lors de ces contrôles, discutez avec votre médecin des bénéfices et des risques engendrés si vous continuez de prendre Senshio.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Senshio si l'un des cas suivants vous concerne :

- l'un de vos proches parents a souffert d'un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe ;
- vous présentez une obésité sévère ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ;
- vous souffrez d'une affection auto-immune appelée **lupus érythémateux systémique (LES)**
- vous avez eu une attaque cérébrale (accident vasculaire cérébral) ou votre médecin vous a dit que vous présentez un risque important d'en avoir une ;
- vous souffrez d'une maladie gynécologique autre que l'atrophie vulvovaginale ;
- vous avez eu un cancer du sein.

Lors de la prise de Senshio :

- si vous êtes incapable de marcher pendant un long moment ou si vous êtes assise pendant longtemps dans la même position en raison d'une opération chirurgicale importante, d'une blessure, d'une maladie, ceci pourrait empêcher une bonne circulation sanguine et augmenter temporairement votre risque de caillots sanguins. Vous devez donc vous adresser à votre médecin immédiatement. Votre médecin peut vous recommander d'arrêter le traitement au moins 4 à 6 semaines avant une opération chirurgicale importante ou pendant une longue période d'alitement (par ex., blessure ou maladie). Le traitement par Senshio peut reprendre aussi tôt que vous retrouverez votre mobilité et en consultation avec votre médecin.
- si une hémorragie vaginale survient lors de la prise de Senshio ou peu de temps après avoir arrêté le traitement, **vous devez vous adresser à votre médecin** ;
- si vous ressentez des signes de caillots sanguins, tels que des gonflements douloureux et une rougeur au niveau des jambes, une douleur soudaine à la poitrine, des difficultés respiratoires ou un accident vasculaire cérébral pendant le traitement par Senshio, **arrêtez de prendre Senshio et consultez un médecin immédiatement.**

Enfants et adolescents

Ne pas administrer ce médicament aux enfants et adolescents. Ce médicament n'est destiné qu'à des femmes ménopausées.

Autres médicaments et Senshio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Senshio avec l'un de ces médicaments :

- des estrogènes ;
- tout autre médicament appartenant au groupe des SERM comme le tamoxifène, le torémifène, le bazedoxifène et le raloxifène.

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Senshio avec :

- le fluconazole (un médicament administré par voie orale pour traiter des infections fongiques), car il peut augmenter la quantité d'ospémifène présente dans votre sang. Votre médecin peut envisager d'arrêter le traitement par Senshio pendant la prise de fluconazole ;
- l'un des médicaments suivants pouvant diminuer l'effet de Senshio :
 - la rifampicine et la rifabutine, couramment utilisées pour traiter la tuberculose ;
 - la carbamazépine et la phénytoïne, utilisées pour traiter les convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants) ;
 - le millepertuis, un médicament de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression ;
 - l'orlistat, parfois utilisé pour traiter l'obésité ;
- l'un des médicaments suivants, leur concentration pouvant augmenter lors de la prise de Senshio :
 - la metformine, utilisée pour traiter le diabète de type 2 ;
 - l'aciclovir, utilisé pour traiter l'herpès labial et l'herpès génital ;
 - le ganciclovir, utilisé pour traiter les infections causées par un virus appelé cytomégalo virus ;
 - l'oxaliplatine, un médicament anticancéreux utilisé dans le traitement du cancer avancé (métastatique) du gros intestin (colon) et du rectum.

Grossesse, allaitement et fertilité

L'utilisation de Senshio est réservée aux femmes ménopausées. Il ne doit pas être pris par des femmes enceintes, pouvant encore avoir un enfant ou allaitantes. Il n'existe en effet pas de données sur l'utilisation de Senshio chez les femmes enceintes ou pré-ménopausées ou chez les femmes qui allaitent.

Informez votre médecin immédiatement si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Senshio ; le traitement devra être arrêté immédiatement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Senshio n'a aucun effet ou un effet très faible sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Senshio contient du lactose

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Senshio contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Senshio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour par voie orale, chaque jour à la même heure. Senshio doit être pris avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec des aliments.

Senshio doit être pris tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le dit.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique

Ce médicament n'est pas recommandé si vous souffrez d'insuffisance rénale grave.

Si vous avez pris plus de Senshio que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Senshio

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, vous devez prendre le comprimé oublié (avec de la nourriture) aussitôt que vous y pensez le jour même. Ne prenez pas deux comprimés en un jour pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Senshio

Vous ne bénéficierez pas des effets de Senshio si vous arrêtez de le prendre sans en parler à votre médecin. Votre médecin vous expliquera les effets de l'arrêt du traitement et discutera aussi avec vous d'autres possibilités de traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection des organes génitaux causée par un champignon (muguet) ;
- bouffées de chaleur (y compris transpiration excessive) ;
- crampes musculaires ;
- pertes vaginales ou génitales ;
- éruption cutanée ;
- maux de tête ;
- hémorragie vaginale.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- épaississement de la muqueuse utérine (endomètre), observé par échographie (hypertrophie de l'endomètre) ;
- réaction allergique. Les symptômes de réactions allergiques peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, des plaques sur la peau (urticaire), un gonflement de la langue et de la gorge pouvant rendre la respiration et la déglutition difficiles.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Senshio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Senshio

- La substance active est l'ospémifène. Un comprimé pelliculé contient 60 mg d'ospémifène.
- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : dioxyde de silicium colloïdal (E551), stéarate de magnésium (E578), mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), povidone (E1201), amidon prégélatinisé (maïs), glycolate d'amidon sodique (type A) (voir « Senshio contient du sodium » à la rubrique 2) ;
 - pelliculage : hypromellose (E464), lactose monohydraté (voir « Senshio contient du lactose » à la rubrique 2), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518), polyéthylène glycol (E1521).

Comment se présente Senshio et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) de Senshio 60 mg sont des comprimés pelliculés ovales biconvexes, blancs à blanc cassé (environ 12 mm de long et 6,45 mm de large) comportant l'inscription « 60 » gravée d'un côté.

Ils sont conditionnés dans des plaquettes et sont disponibles en boîtes de 7, 28 ou 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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.

Tél/Tél./Тел./Tlf./Tél/Puh/Sími/Τηλ:

+31 (0)20 703 8327

contact@shionogi.eu

DE

Shionogi GmbH

Tél: +49 (0) 30 2062980 66

kontakt@shionogi.eu

ES

Shionogi SLU

Tél: +34 911 239 258

contacta@shionogi.eu

IT

Shionogi Srl

Tél: +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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.