

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Senshio 60 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg ospemifena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,82 mg laktoze u obliku hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalne bikonveksne bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete dimenzija 12 mm x 6,45 mm, s utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Senshio je indiciran za liječenje umjerene do teške simptomatske vulvarne i vaginalne atrofije (VVA) u žena u postmenopauzi.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 60 mg jedanput dnevno s hranom, uzeta svakog dana u isto vrijeme.

Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti s hranom čim se bolesnica sjeti. Dvostruka se doza ne smije uzeti istog dana.

#### *Starije bolesnice*

U bolesnica starijih od 65 godina prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnica s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna. Primjena ospemifena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana, stoga se lijek Senshio ne preporučuje za primjenu u takvih bolesnica (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene ospemifena u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja umjerene do teške simptomatske VVA u žena u postmenopauzi.

## Način primjene

Peroralno.

Jednu tabletu treba progutati cijelu jedanput dnevno s hranom i mora se uzimati svakoga dana u isto vrijeme.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivni venski tromboembolijski događaji (engl. *venous thromboembolic event*, VTE) ili takav događaj u anamnezi, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu retinalne vene.
- Neobjašnjivo vaginalno krvarenje.
- Bolesnice kod kojih postoji sumnja na postojanje raka dojke ili bolesnice koje se aktivno liječe (uključujući i adjuvantnu terapiju) zbog raka dojke (vidjeti dio 4.4).
- Aktivna maligna bolest ovisna o spolnim hormonima (npr. rak endometrija) ili sumnja na njeno postojanje.
- Bolesnice sa znakovima ili simptomima hiperplazije endometrija; sigurnost primjene u ovoj skupini bolesnica nije ispitana.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za liječenje vulvarne i vaginalne atrofije, liječenje ospemifenom potrebno je započeti samo za one simptome koji negativno utječu na kvalitetu života, poput dispareunije i vaginalne suhoće. U svim slučajevima potrebno je pažljivo procijeniti rizike i koristi od liječenja najmanje jedanput godišnje uzimajući pritom u obzir druge simptome menopauze, učinke na tkivo maternice i dojki, rizike od tromboembolije i cerebrovaskularnih događaja. Liječenje ospemifenom potrebno je nastaviti samo dok korist od njegove primjene premašuje rizik.

## Nalazi na endometriju

U kliničkim je ispitivanjima opažena srednja vrijednost porasta debljine endometrija za 0,8 mm nakon 12 mjeseci (utvrđeno protokolom specificiranom ultrasonografijom), bez pojačanog vaginalnog krvarenja ili točkastog krvarenja, u bolesnica liječenih ospemifenom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Ako se krvarenje ili točkasto krvarenje pojavi tijekom terapije ili se nastavi nakon prekida liječenja, potrebno je uvijek učiniti odgovarajuće pretrage, što može uključivati i biopsiju endometrija, kako bi se isključila maligna bolest endometrija. Incidencija hiperplazije endometrija iznosila je 0,3% (1 slučaj na 317 biopsija) nakon 1 godine liječenja s gornjom 95% granicom pouzdanosti od 1,74% (vidjeti dio 5.1). U 0,4% žena u postmenopauzi koje su liječene ospemifenom u trajanju do 1 godine prijavljena je pojava benignih polipa endometrija, u usporedbi s 0,2% žena koje su primale placebo.

## Venski tromboembolijski događaji (VTE)

Rizik za pojavu VTE (tromboze dubokih vena i plućne embolije) povećan je tijekom primjene drugih selektivnih modulatora estrogenskih receptora (engl. *selective oestrogen receptor modulator*, SERM). Rizik za pojavu VTE-a povezanog s ospemifenom ne može se isključiti. Općenito priznati rizici za pojavu VTE-a uključuju uznapredovalu životnu dob, pozitivnu obiteljsku anamnezu, tešku pretilost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) i sistemski eritemski lupus (SLE). Rizik za VTE privremeno je povećan kod produžene imobilizacije, velike traume ili velikog kirurškog zahvata. Primjenu ospemifena potrebno je prekinuti najmanje 4 do 6 tjedana prije i tijekom razdoblja produžene imobilizacije (npr. tijekom oporavka nakon kirurškog zahvata, produženog mirovanja u krevetu). Liječenje je potrebno nastaviti tek nakon što se bolesnik mobilizira.

Nastupi li VTE nakon započinjanja terapije, liječenje se mora prekinuti. Bolesnicama se mora savjetovati da se odmah obrate svom liječniku ako primijete simptome moguće tromboembolije (npr. bolno oticanje noge, iznenadnu bol u prsištu, dispneju).

#### Cerebrovaskularni događaji

Rizik od cerebrovaskularnih događaja vjerojatno je povećan s drugim selektivnim modulatorima estrogenskih receptora. Rizik od cerebrovaskularnih događaja povezanih s ospemifenom ne može se isključiti. Ovo je potrebno uzeti u obzir pri propisivanju ospemifena ženama u postmenopauzi kod kojih u anamnezi postoji podatak o moždanom udaru ili drugi značajni čimbenici rizika za moždani udar.

#### Druga već postojeća patološka ginekološka stanja osim znakova vaginalne atrofije

Podaci kliničkih ispitivanja primjene ospemifena u bolesnica s drugim ginekološkim stanjima su ograničeni. Preporučuje se da se svako dodatno patološko stanje ispita i odgovarajuće liječi prije početka terapije ospemifenom.

#### Rak dojke

Ospemifen nije formalno ispitan na ženama koje su imale rak dojke u anamnezi. Nema dostupnih podataka o njegovoj istodobnoj primjeni s lijekovima koji se koriste u liječenju ranog ili uznapredovalog raka dojke. Stoga je ospemifen za liječenje VVA potrebno koristiti samo nakon što je liječenje raka dojke, uključujući i adjuvantnu terapiju, dovršeno.

#### Navale vrućine

Ospemifen može povećati incidenciju pojave navala vrućine i nije učinkovit u smanjivanju navala vrućine povezanih s nedostatkom estrogena. U nekih asimptomatskih bolesnica navale vrućine mogu se pojaviti nakon započinjanja terapije. Oko 1% ispitanica prekinulo je sudjelovanje tijekom faze 2/3 kliničkog programa zbog navala vrućine.

#### Istodobna primjena s flukonazolom

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni ospemifena i flukonazola (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebno zbog neodgovarajuće podnošljivosti, primjenu ospemifena potrebno je prekinuti sve dok traje liječenje flukonazolom.

#### Sadržaj laktoze

Senshio sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Sadržaj natrija

Senshio sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinci drugih lijekova na ospemifen

Flukonazol, umjereni CYP3A / umjereni CYP2C9 / jaki CYP2C19 inhibitor, povećao je površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) ospemifena 2,7 puta. Ovi rezultati sugeriraju da se istodobnom primjenom ospemifena s bilo kojim lijekom koji inhibira aktivnost i CYP3A4 i CYP2C9 (npr. flukonazol) može očekivati povećana izloženost ospemifenu na sličan način. Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni ospemifena s flukonazolom. U slučaju neodgovarajuće

podnošljivosti ospemifena, primjenu ospemifena potrebno je prekinuti dok traje liječenje flukonazolom.

Ketokonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i umjereni inhibitor P-glikoproteina, povećao je AUC ospemifena 1,4 puta. Ovo povećanje ne smatra se klinički značajnim zbog inherentne farmakokinetičke varijabilnosti ospemifena. Stoga nema razloga očekivati da bi snažni inhibitori CYP3A4 mogli uzrokovati klinički značajne promjene u izloženosti ospemifenu. Istodobnu primjenu ospemifena s jakim/umjerenim inhibitorima CYP3A4 potrebno je izbjegavati u bolesnika za koje se, na temelju genotipizacije ili ranijih podataka u anamnezi/iskustava s drugim supstratima CYP2C9, zna ili sumnja da slabo metaboliziraju CYP2C9.

Rifampicin, jaki induktor enzima CYP3A / CYP2C9, smanjio je AUC ospemifena za 58%. Stoga bi se pri istodobnoj primjeni ospemifena s jakim induktorima enzima poput karbamazepina, fenitoina, gospine trave i rifabutina očekivalo smanjenje izloženosti ospemifenu, što može smanjiti klinički učinak.

Inhibicija enzima UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ili UGT1A8 potencijalno može utjecati na glukuronidaciju ospemifena i/ili 4-hidroksiospemifena.

U zdravih ispitanica na apsorpciju ospemifena ne utječe istodobna primjena oralnog omeprazola, lijeka koji povišuje želučani pH.

#### Učinci ospemifena na druge lijekove

Provedena su ispitivanja interakcija s probnim supstratima za CYP2C9 (varfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, CYP3A4 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion). Ospemifen nije uzrokovao klinički značajne promjene u izloženosti supstratima, pokazujući time da ospemifen ne utječe na aktivnost tih enzima *in vivo* u klinički značajnoj mjeri.

Ospemifen i njegov glavni metabolit 4-hidroksiospemifen inhibiraju organski kationski prijenosnik (OCT)1 *in vitro* u klinički relevantnim koncentracijama. Stoga ospemifen može povećati koncentracije lijekova koji su supstrati za OCT1 (npr. metformin, aciklovir, ganciklovir i oksaliplatin).

*In vitro*, ospemifen i 4-hidroksiospemifen inhibiraju glukuronidaciju uglavnom preko enzima UGT1A3 i UGT1A9 u klinički relevantnim koncentracijama. Na farmakokinetiku lijekova koji se uglavnom metaboliziraju preko enzima UGT1A3 i UGT1A9 može se utjecati kada se daju istodobno s ospemifenom te je pri istodobnoj primjeni potreban oprez.

Sigurnost istodobne primjene ospemifena s estrogenima ili drugim selektivnim modulatorima estrogenskih receptora, poput tamoksifena, toremifena, bazedoksifena i raloksifena, nije ispitana te se istodobna primjena ne preporučuje.

Zbog njegove lipofilne prirode i karakteristika apsorpcije, interakcija ospemifena s lijekovima poput orlistata, ne može se isključiti. Stoga, preporučuje se oprez kada se ospemifen primjenjuje u kombinaciji s orlistatom. U tom slučaju potreban je klinički nadzor smanjenja djelotvornosti ospemifena.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Senshio je namijenjen samo za primjenu u žena u postmenopauzi i ne smije se koristiti u žena reproduktivne dobi. Ako tijekom liječenja ospemifenom žena zatrudni, liječenje se smjesta mora prekinuti.

Nema podataka o primjeni ospemifena u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

## Dojenje

Senshio se ne smije primjenjivati tijekom razdoblja dojenja.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Senshio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su navale vrućine (7,5%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA preporučenom pojmu klasifikacije organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave**

| <b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>        | <b>Često</b>                                                | <b>Manje često</b>                                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                              | vulvovaginalna kandidijaza /<br>mikotične infekcije         | -                                                                                       |
| Poremećaji imunološkog sustava                       | -                                                           | preosjetljivost na lijek <sup>b</sup> ,<br>preosjetljivost <sup>b</sup> , otečen jezik  |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja <sup>c</sup>                                     |                                                                                         |
| Krvožilni poremećaji                                 | navale vrućine <sup>d</sup>                                 | -                                                                                       |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | osip (uključuje eritematozni osip, generalizirani osip)     | svrbež<br>urtikarija                                                                    |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mišićni spazmi                                              | -                                                                                       |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | vaginalni iscjedak, genitalni iscjedak, vaginalno krvarenje | hipertrofija endometrija <sup>a</sup><br>(zadebljanje endometrija vidljivo ultrazvukom) |

<sup>a</sup> Hipertrofija endometrija je izraz iz MedDRA rječnika koji označava ultrazvučni nalaz zadebljanja endometrija.

<sup>b</sup> Prijavljene su reakcije preosjetljivosti uključujući nuspojave navedene pod poremećajima kože i potkožnog tkiva, otečen jezik, edem ždrijela i suženje grla.

<sup>c</sup> Učestalost glavobolje prikazana u tablici izračunata je iz kliničkih ispitivanja faze 2/3, gdje je njezina učestalost u skupini koja je primala 60 mg ospemifena (5,4%) bila usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (5,9%).

<sup>d</sup> Navale vrućine uključujući hiperhidrozu.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Ospemifen je primjenjivan na ispitanicama u pojedinačnim dozama do 800 mg na dan i ponavljanim dozama do 240 mg/dan tijekom 7 dana i do 200 mg/dan tijekom 12 tjedana. Nema specifičnog antidota za ospemifen. U slučaju predoziranja potrebno je započeti s općim suportivnim mjerama na temelju postojećih znakova i simptoma kod bolesnice.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: spolni hormoni i modulatori genitalnog sustava, selektivni modulatori estrogenskih receptora, ATK oznaka: G03XC05

#### Farmakodinamički učinci

Ospemifen je nesteroidni selektivni modulator estrogenskih receptora.

Pad razine estrogena koji se događa nakon menopauze dovodi do VVA, karakterizirane smanjenim sazrijevanjem stanica vaginalnog epitela, progresivnim smanjenjem vaskularnosti vaginalnih tkiva i smanjenom lubrikacijom. Sadržaj glikogena u stanicama vaginalnog epitela također opada, posljedica čega je smanjena kolonizacija laktobacila i povišeni vaginalni pH. Ove promjene imaju za posljedicu pojavu kliničkih znakova koji uključuju suhoću vagine, crvenilo, petehije, bljedilo i fragilnost sluznice. Nadalje, ove promjene mogu imati za posljedicu pojavu kroničnih simptoma povezanih s VVA, od kojih su najčešći suhoća vagine i dispareunija.

Biološka djelovanja ospemifena posredovana su vezivanjem ospemifena i njegovog glavnog metabolita na estrogenske receptore. Relativni doprinos metabolita farmakološkom učinku lijeka procijenjuje se na oko 40%. Posljedica ovog vezivanja je aktivacija nekih estrogenskih puteva (agonizam) i blokada drugih estrogenskih puteva (antagonizam). Za profil biološke aktivnosti u ljudi odgovoran je prvenstveno ishodni spoj.

Neklinički nalazi ukazuju da ospemifen i njegov glavni metabolit imaju na vaginu učinak nalik estrogenu, povećavajući maturaciju i transformaciju stanica vaginalnog epitela u stanice koje luče sluz. Njihov učinak na mliječnu žlijezdu je prevladavajuće estrogen-antagonistički. Učinak ospemifena na kosti je nalik agonističkom. Učinci ospemifena i njegovog glavnog metabolita na uterus su slabi djelomično agonistički, djelomično antagonistički. Ovi neklinički nalazi u skladu su s nalazima iz kliničkih ispitivanja u kojima je ospemifen pokazao pozitivno djelovanje na vaginalnu fiziologiju bez očitih učinaka nalik estrogenu na tkivo dojke (vidjeti podnaslov „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost ospemifena utvrđena je prvenstveno u dva multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana (ispitivanja 15-50310 i 15-50821) i trećim ispitivanjem sigurnosti dugotrajne primjene u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje 15-50718), provedenima na bolesnicama u postmenopauzi s VVA-om. Tijekom tih ispitivanja ukupno su 1102 ispitanice primale 60 mg ospemifena, a 787 ispitanica je primalo placebo. U dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana (ispitivanja 15-50310 i 15-50821), 739 bolesnica primalo je ospemifen, a 724 je primalo placebo. Sve bolesnice dobile su nehormonski vaginalni lubrikant za primjenu po potrebi, stoga su učinci na mjere ishoda djelotvornosti u skupini koja se liječila ospemifenom pridruženi onima postignutima u skupini koja je koristila samo lubrikant. Populacija u ispitivanju sastojala se općenito od zdravih žena u postmenopauzi u dobi između 41 i 80 godina (srednja vrijednost dobi = 59 godina), koje su na početku ispitivanja u vaginalnom razmazu imale  $\leq 5,0\%$  površinskih stanica, vaginalni pH  $> 5,0$  i koje su imale najmanje jedan umjereni ili teški simptom VVA, a od kojih su bolesnice morale izabrati onaj simptom koji ih najviše smeta. Procjenjivane su promjene četiri koprimarnih mjera ishoda u odnosu na početak ispitivanja: postotak

parabazalnih i površinskih stanica u vaginalnom razmazu, vaginalni pH i simptom VVA koji najviše smeta (suhoća ili dispareunija).

Ispitivanje dugotrajne primjene (ispitivanje 15-50718) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti u trajanju od 52 tjedna, a provedeno je na 426 žena u postmenopauzi s intaktnim uterusom. Od 426 ispitanica uključenih u ispitivanje 363 (85,2%) ispitanica randomizirano je na peroralnu dozu ospemifena od 60 mg jedanput dnevno, a 63 (14,8%) ispitanica randomizirano je na placebo. Srednja vrijednost dobi ispitanica bila je 61,7 godina u skupini koja je primala 60 mg ospemifena i 62,9 godina u skupini koje je primala placebo.

#### Klinička djelotvornost

##### *Fiziološki odgovori (objektivna mjerenja)*

Ospemifen (OSP) je poboljšao fiziološke promjene uzrokovane menopauzom. U dva odvojena ključna ispitivanja u trajanju od 12 tjedana (ispitivanja 15-50310 i 15-50821), ospemifen je povezan sa statistički značajnim srednjim smanjenjem postotka parabazalnih stanica i vaginalnog pH u odnosu na početak ispitivanja, i statistički značajnim srednjim porastom postotka površinskih stanica u odnosu na početak ispitivanja, u usporedbi s placebo skupinom ( $P < 0,001$  za svaki parametar) u 4. i 12. tjednu. To poboljšanje objektivnih mjerenja (površinske i parabazalne stanice i pH) održana su u ospemifenom liječenih žena tijekom ispitivanja dugotrajne primjene u trajanju do 52 tjedna. Opseg ovog učinka bio je sličan u sva tri ispitivanja (ispitivanje 15-50310, 15-50821 i 15-50718).

##### *Simptomi (subjektivna mjerenja)*

Simptom koji najviše smeta procijenjen je na početku ispitivanja i u 4. i 12. tjednu, a težina simptoma je bodovana kako slijedi: bez simptoma=0, blagi=1, umjereni=2, teški=3. Tablica 2 prikazuje srednju vrijednost promjene rezultata bodovanja težine simptoma koji najviše smeta bolesnicama nakon 12 tjedana, s pripadajućim statističkim testiranjem razlike u usporedbi s placebo u ispitivanjima 15-50310 i 15-50821.

**Tablica 2: Analiza primarne djelotvornosti – promjene simptoma koji najviše smeta bolesnice od početka ispitivanja do 12. tjedna (s namjerom liječenja (engl. *Intent to Treat*, ITT), vrijednost posljednjeg zapažanja prenesena dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF))**

| Ispitivanje          | Suhoća    |         |                  | Dispareunija |         |                  |
|----------------------|-----------|---------|------------------|--------------|---------|------------------|
|                      | 60 mg OSP | Placebo | p-vrijednost (P) | 60 mg OSP    | Placebo | p-vrijednost (P) |
| Ispitivanje 15-50310 | -1,26     | -0,84   | 0,021            | -1,19        | -0,89   | 0,023            |
| Ispitivanje 15-50821 | -1,3      | -1,1    | 0,0803           | -1,5         | -1,2    | 0,0001           |

Tablica 3 prikazuje postotak ispitanica koje su prijavile promjene simptoma koji ih najviše smeta u 12. tjednu.

„Poboljšanje“ je definirano kao smanjenje rezultata bodovanja težine simptoma za 1 ili više bodova.

„Olakšanje“ je definirano kao bez ili samo s blagim simptomima u 12. tjednu.

„Značajno poboljšanje“ bilo je ograničeno na bolesnice kod kojih se umjereni ili teški simptom koji ih je najviše smetao na početku ispitivanja promijenio od teškog na blagi ili od teškog ili umjerenog na bez simptoma.



**Tablica 3: Postotak bolesnica s poboljšanjem, olakšanjem ili značajnim poboljšanjem simptoma koji ih najviše smeta nakon 12 tjedna primjene ospemifena u usporedbi s placebo (ITT, LOCF)**

|                                   | Poboljšanje |         | Olakšanje |         | Značajno poboljšanje |         |
|-----------------------------------|-------------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|
|                                   | 60 mg OSP   | Placebo | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP            | Placebo |
| Ispitivanje 15-50310 Suhoća       | 74,6%       | 57,7%   | 66,1%     | 49,0%   | 42,4%                | 26,9%   |
|                                   | P=0,0101    |         | P=0,0140  |         | P=0,0172             |         |
| Ispitivanje 15-50821 Suhoća       | 70,6%       | 68,2%   | 61,9%     | 53,2%   | 46,3%                | 34,3%   |
|                                   | P=0,7134    |         | P=0,1380  |         | P=0,0385             |         |
| Ispitivanje 15-50310 Dispareunija | 68,3%       | 54,1%   | 57,5%     | 41,8%   | 40,8%                | 29,5%   |
|                                   | P=0,0255    |         | P=0,0205  |         | P=0,0799             |         |
| Ispitivanje 15-50821 Dispareunija | 79,9%       | 63,9%   | 63,0%     | 47,4%   | 52,8%                | 38,7%   |
|                                   | P=0,0000    |         | P=0,0001  |         | P=0,0006             |         |

U oba ispitivanja primijećen je trend poboljšanja simptoma koji najviše smeta od početka ispitivanja do 4. tjedna u korist ospemifena u usporedbi s placebo, iako razlika nije bila statistički značajna.

#### Klinička sigurnost

U svim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima ospemifena, duboka venska tromboza javljala se s učestalošću od oko 3,65 slučajeva na 1000 bolesnik godina na 60 mg ospemifena (95% interval pouzdanosti od 0,44 do 13,19) naspram 3,66 slučajeva na 1000 bolesnik godina za placebo (95% interval pouzdanosti od 0,09 do 20,41; relativni rizik je 1,0).

Sigurnost za endometriju u žena procjenjivana je na početku i u 12. tjednu u dva ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana (ispitivanja 15-50310 i 15-50821: ospemifen, n=302; placebo, n=301). U ispitanice koje su dovršile produžetak ispitivanja 15-50310 (ospemifen, n=41; placebo, n=18) i u ispitanice koje su sudjelovale u ispitivanju sigurnosti dugotrajne primjene u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje 15-50718: ospemifen, n=276; placebo, n=46), sigurnost za endometriju procijenjena je na temelju biopsije endometrija učinjene na početku ispitivanja i nakon 12 mjeseci. Sveukupno je 317 ispitanica na ospemifenu i 64 ispitanica na placebo bilo podvrgnuto biopsiji na početku ispitivanja i u 52. tjednu. Nije zabilježen niti jedan slučaj hiperplazije endometrija niti u jednoj vremenskoj točki ispitivanja.

U jedne ispitanice (0,3%) u skupini ospemifena zabilježen je razvoj hiperplazije endometrija (jednostavna hiperplazija bez atipije) 88 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka. U niti jedne ispitanice u obje skupine nije zabilježen razvoj raka endometrija ili raka dojke tijekom tih ispitivanja. U svim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo značajne razlike u pojavnosti štetnih događaja koji se odnose na dojke između skupine koja je primala ospemifen i skupine koja je primala placebo. Incidencija abnormalnih, ali ne i klinički značajnih nalaza pri palpaciji dojki ili mamografiji smanjila se u populaciji koja je primala 60 mg ospemifena tijekom jednogodišnjeg ispitivanja (ispitivanje 15-50718) od 1,6% do 0,6% odnosno 11,8% do 8,1%. Nasuprot tomu, abnormalni, ne i klinički značajni nalazi na mamografiji bili su u porastu u populaciji koja je primala placebo od 6,5% do 8,3%. Nije bilo abnormalnih nalaza palpacije dojki u skupini koja je primala placebo na početku ili na kraju ispitivanja.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ospemifena u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji VVA (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Ospemifen se brzo apsorbira nakon peroralne primjene, s  $T_{max}$  od oko 3 do 4 sata nakon doze uzete nakon jela. Apsolutna bioraspoloživost ospemifena nije ustanovljena. Srednji  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24hr}$  za ospemifen bili su 785 ng/mL odnosno 5448 ng•h/mL, nakon ponovljenih doza od 60 mg ospemifena jedanput na dan nakon jela.

Kada se ospemifen uzima s obrokom s visokim udjelom masnoće,  $C_{max}$  i AUC su 2,5 odnosno 1,9 puta viši, uz nižu varijabilnost u odnosu kada se uzima natašte. U dva ispitivanja učinka hrane primjenom lijeka u obliku tablete koja se razlikuje od komercijalno dostupnog pripravka, uzimanje s obrokom s niskim udjelom masnoće rezultiralo je dvostrukim porastom izloženosti ospemifenu, a uzimanje s obrokom s visokim udjelom masnoća rezultiralo je s trostrukim povećanjem izloženosti ospemifenu. Preporučuje se ospemifen uzimati s hranom svakog dana u isto vrijeme.

### Distribucija

Ospemifen i 4-hidroksiospemifen u velikoj se mjeri (oba >99%) vežu na proteine seruma. Razdioba [ $^{14}C$ ]-ospemifena (<3%) i [ $^{14}C$ ]-4-hidroksiospemifena (<2%) između plazme/krvnih stanica je niska. Prividni volumen distribucije iznosi 448 l.

### Biotransformacija

Ospemifen i njegov glavni metabolit 4-hidroksiospemifen metaboliziraju se putem višestrukih metaboličkih putova, a glavni enzimi koji sudjeluju su UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 i UGT1A8 te CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19. U ispitivanjima masene bilance u ljudi primijećeno je da brzina eliminacije glavnog metabolita, 4-hidroksiospemifena, ovisi o brzini njegovog stvaranja (s  $t_{1/2}$  sličnim ishodnom spoju). Glavna radioaktivna komponenta u plazmi i u fecesu bio je ospemifen, a glavni metabolit 4-hidroksiospemifen. Na ospemifen i 4-hidroksiospemifen otpadalo je oko 20% odnosno 14% ukupne radioaktivnosti u serumu. Prividni ukupni klirens iz tijela iznosi 9,16 l/h, koristeći se populacijskim pristupom.

*In vitro*, ospemifen i 4-hidroksiospemifen nisu inhibirali ili inducirali aktivnost enzima CYP450 u klinički relevantnim koncentracijama. *In vitro*, ospemifen i 4-hidroksiospemifen inhibiraju glukuronidaciju preko enzima UGT1A3 i UGT1A9 u klinički relevantnim koncentracijama. U ispitivanjima *in vitro* ospemifen je slabi inhibitor CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 i CYP2D6. Nadalje, u ispitivanjima *in vitro* pokazano je da ospemifen je slab induktor CYP2B6 i CYP3A4. U ispitivanjima *in vitro*, ospemifen i 4-hidroksiospemifen nisu inhibirali P-glikoprotein (P-gp), protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptidni prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporter polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)1, OAT3 niti pumpu za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) u klinički relevantnim koncentracijama. Nije poznato je li ospemifen supstrat za BCRP u crijevu. Stoga je potreban oprez kada se ospemifen primjenjuje s inhibitorima BCRP-a.

### Eliminacija

Prividni terminalni poluvijek ospemifena u žena u postmenopauzi je oko 25 sati. Nakon peroralne primjene [ $^3H$ ]-ospemifena natašte, približno 75% doze izlučuje se fecesom, odnosno 7% urinom. Manje od 0,2% doze ospemifena izlučuje se nepromijenjeno urinom. Nakon jednokratne peroralne primjene 60 mg ospemifena nakon jela, 17,9% primijenjene doze izlučuje se fecesom u obliku ospemifena, 10,0% u obliku 4-hidroksiospemifena, odnosno 1,4% u obliku 4'-hidroksiospemifena. Nije poznato što se događa s preostalim dijelom, ali se vjerojatno može objasniti stvaranjem metabolita glukuronida.

## Linearnost/nelinearnost

Ospemifen pokazuje linearnu farmakokinetiku kada se uzima na jelu u rasponu doze od 60 mg do 240 mg.

## Posebne populacije

### *Dob*

Nisu primijećene bitne razlike u farmakokinetici ospemifena u ispitivanom dobnom rasponu (40-80 godina). U starijih bolesnica prilagodba doze nije potrebna.

### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike ospemifena u pedijatrijskoj populaciji.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bubrežni klirens nepromijenjene djelatne tvari manje je značajan put eliminacije, manje od 0,2% doze ospemifena izlučuje se nepromijenjeno urinom. U bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega izloženost ospemifenu bila je povećana za približno 20% u usporedbi sa zdravim podudarnim ispitanicima. Nisu primijećene bitne razlike u farmakokinetici između ispitanica s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanica. Ta razlika se ne smatra klinički relevantnom i nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ospemifen se prvenstveno metabolizira u jetri. Na farmakokinetiku ospemifena samo blago utječe blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-9) u usporedbi sa zdravim podudarnim osobama iz kontrolne skupine. U bolesnica s umjerenim oštećenjem funkcije jetre izloženost ospemifenu i 4-hidroksiospemifenu bila je približno 30% i 70% viša. Te promjene u farmakokinetici ospemifena uzrokovane umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne smatraju se klinički značajnim uzimajući u obzir farmakokinetičku varijabilnost ospemifena. U bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna. Farmakokinetika ospemifena nije ispitana u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat >9).

### *Spol*

Senshio je indiciran za primjenu samo u žena u postmenopauzi.

### *Rasa*

Razlike u farmakokinetici ovisne o rasi ispitane su u ispitivanjima VVA na 1091 ženi u postmenopauzi, uključujući 93,1% žena bjelačke, 3,9% crnačke, 1,8% azijske i 1,1% ostalih rasa. Nije bilo zamjetnih razlika u koncentracijama ospemifena u plazmi između ovih skupina; ipak, utjecaj rase ne može se jasno utvrditi.

### *Slabi metabolizatori CYP2C9*

I CYP2C9 i CYP3A4 uključeni su u metabolizam ospemifena. Istodobna primjena ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, povećao je AUC ospemifena 1,4 puta. Kod slabih metabolizatora CYP2C9 istodobna primjena inhibitora CYP3A4 može povećati sistemske koncentracije ospemifena u većoj mjeri. Stoga je istodobnu primjenu ospemifena sa snažnim/umjerenim inhibitorima CYP3A4 potrebno izbjegavati u bolesnika za koje se, na temelju genotipizacije ili ranijih podataka u anamnezi/iskustava s drugim supstratima CYP2C9, zna ili sumnja da su slabi metabolizatori CYP2C9.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na miševima, štakorima, psima i makaki majmunima, glavni ciljni organi toksičnosti bili su jajnik, maternica i jetra. Promjene povezane s ospemifenom uključivale su folikularne ciste na jajnicima, atrofiju strome endometrija, i hipertrofiju/hiperplaziju endometrija što odgovara farmakološkom djelovanju ospemifena na intaktne životinje s normalnim ciklusima. U jetri su primijećeni hipertrofija hepatocita ili pojačana pohrana glikogena, porast alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (ALP). Sveukupno, ovi nalazi karakteristični su za

indukciju izoenzima CYP i smatraju se adaptivnim odgovorom bez ikakvih histopatoloških znakova oštećenja jetre. U kliničkim ispitivanjima žena u postmenopauzi liječenih ospemifenom nisu utvrđene promjene krvnih biokemijskih parametara poput ALT ili ALP. U cjelini, promjene na jetri primijećene u eksperimentalnim životinjama u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, smatraju se adaptivnim promjenama uslijed indukcije enzima, a zbog pomanjkanja kliničkih znakova nije vjerojatno da predstavljaju sigurnosni problem u ljudi.

Ospemifen nije pokazao mutagena ili klastogena svojstva tijekom ispitivanja u standardnoj seriji *in vitro* i *in vivo* testova.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na ženama miša, ospemifen je uzrokovao porast neoplastičkih nalaza u nadbubrežnoj žlijezdi i jajniku povezanih s liječenjem. Sistemska izloženost (AUC) pri tim dozama bila je 2,1, 4,0 i 4,7 puta veća od AUC-a u žena u postmenopauzi koje su primale 60 mg/dan. U nadbubrežnoj žlijezdi incidencija tumora adrenalnih subkapsularnih stanica i adrenalnih kortikalnih tumora bila je povećana u životinja koje su primale visoke doze. U jajniku incidencija tumora specijalizirane strome jajnika, tubulostromalnih tumora, tumora granulosa stanica i luteoma bila je povećana u svim skupinama.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima zabilježen je jasni porast uglavnom benignih tumora timusa pri svim razinama doze ospemifena. Taj učinak je vjerojatno posljedica antiestrogenog učinka ospemifena na ovo ciljno tkivo, koji je oslabljivao proces fiziološke involucije (atrofije) timusa koji je induciran djelovanjem estrogena u pubertetu. U jetri je zabilježen porast hepatocelularnih tumora pri svim razinama doze ospemifena. Sistemska izloženost (AUC) pri primijenjenim dozama bila je 0,3, 1,0 i 1,2 puta veća od AUC-a u žena u postmenopauzi koje su primale 60 mg/dan.

Sveukupno, vjeruje se da je razvoj tumora u ovim ispitivanjima rezultat specifičnih hormonskih mehanizama u glodavaca kada su liječeni tijekom reproduktivne faze života; ovi nalazi vjerojatno nemaju kliničkog značaja za žene u postmenopauzi.

Ospemifen nije imao teratogena svojstva u štakora ili kunića. U reproduktivnom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u dvije generacije, ospemifen je inducirao porast postimplantacijskih gubitaka, porast broja mrtvookočene mladunčadi, kao i porast incidencije postnatalnog gubitka mladunčadi u F1 generaciji. U majki F0 generacije primijećeno je značajno produženje gestacije. Međutim, sve te izloženosti bile su daleko ispod namjeravane izloženosti u ljudi. Za primijećene reproduktivne učinke smatra se da su povezani s aktivnošću ospemifena na estrogenskim receptorima. Ispitivanja utjecaja na plodnost nisu provedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni (E 551)  
magnezijev stearat (E 578)  
manitol (E 421)  
mikrokristalična celuloza (E 460)  
povidon (E 1201)  
prethodno geliran škrob (kukuruzni)  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)

#### Film-ovojnica

hipromeloza (E 464)  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid (E 171)

triacetin (E 1518)  
makrogol (E 1521)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVdC-aluminij blister.

Veličina pakiranja sa 7, 28 ili 84 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2015.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A.     PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B.     UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C.     OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D.     UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nizozemska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Senshio 60 mg filmom obložene tablete  
ospemifen

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg ospemifena.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
84 filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/978/001 7 filmom obloženih tableta  
EU/1/14/978/002 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/14/978/003 84 filmom obložene tablete

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Senshio

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Senshio 60 mg tablete  
ospemifen

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shionogi

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Senshio 60 mg filmom obložene tablete ospemifen

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Senshio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Senshio
3. Kako uzimati Senshio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Senshio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Senshio i za što se koristi**

Senshio sadrži djelatnu tvar ospemifen. Ospemifen pripada skupini lijekova koji ne sadrže hormone i nazivaju se selektivni modulatori estrogenskih receptora (engl. *selective oestrogen receptor modulator*, SERM).

Senshio se koristi za liječenje žena s umjerenim do teškim simptomima postmenopauze u i izvan vagine, poput svrbeža, suhoće rodnice, peckanja i boli prilikom snošaja (dispareunija). To je stanje poznato kao vulvarna i vaginalna atrofija. Uzrokovano je sniženjem razine ženskog hormona estrogena u Vašem tijelu. Kad se to dogodi, stijenke rodnice postaju tanje. To se prirodno događa nakon menopauze (u postmenopauzi).

Senshio djeluje slično nekim korisnim učincima estrogena, tako da pomaže ublažiti ove simptome i s njima povezane uzroke vulvarne i vaginalne atrofije.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Senshio**

##### **Nemojte uzimati Senshio**

- ako ste alergični na ospemifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate ili ste ikad imali krvni ugrušak u veni (trombozu), npr. u nogama (duboka venska tromboza), plućima (plućna embolija) ili očima (tromboza mrežnice)
- ako imate neobjašnjivo krvarenje iz rodnice
- ako Vaš liječnik smatra da biste mogli imati rak dojke ili se liječite zbog raka dojke
- ako Vaš liječnik smatra da biste mogli imati ili se liječite od raka osjetljivog na estrogene, poput raka maternice
- ako imate prekomjerno zadebljanje sluznice maternice, poput hiperplazije endometrija.

### Upozorenja i mjere opreza

Kad jednom započnete uzimati Senshio morate odlaziti liječniku na redovite kontrole (najmanje jedanput godišnje). Prilikom tih kontrola raspravite sa svojim liječnikom o koristima i rizicima nastavka primjene lijeka Senshio.

**Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Senshio** ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- ako je netko od Vaših bliskih srodnika imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili nekom drugom organu
- ako ste značajno prekomjerne težine (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- ako bolujete od autoimune bolesti zvane sistemski eritemski lupus (SLE)
- ako ste preboljeli moždani udar (cerebrovaskularni događaj) ili Vam je liječnik rekao da kod Vas postoji visoki rizik od moždanog udara
- ako patite od bilo kakve ginekološke bolesti osim vulvarne i vaginalne atrofije
- ako ste imali rak dojke.

### Dok uzimate lijek Senshio:

- Ako dugo trajno niste sposobni kretati se ili morate dugo vremena sjediti u istom položaju zbog velikog kirurškog zahvata, ozljede ili bolesti, to može sprečavati dobru cirkulaciju krvi i privremeno povećati rizik za nastanak krvnih ugrušaka. Morate se odmah obratiti svom liječniku. Liječnik Vam može preporučiti prekid liječenja najmanje 4 do 6 tjedana prije velikog kirurškog zahvata ili tijekom duljeg razdoblja mirovanja u krevetu, npr. zbog ozljede ili bolesti. Liječenje lijekom Senshio može se ponovo nastaviti čim ponovno postanete pokretni i prema savjetu Vašeg liječnika.
- Ako nastupi krvarenje iz rodnice dok uzimate lijek Senshio ili ubrzo nakon što ste ga prestali uzimati, **morate se obratiti svom liječniku.**
- Ako primijetite znakove nastanka krvnog ugruška, poput bolnog oticanja i crvenila nogu, iznenadne boli u prsištu, otežanog disanja ili moždanog udara dok uzimate Senshio, **prestanite uzimati Senshio i odmah se obratite svom liječniku.**

### Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci ili adolescentima. Ovaj je lijek namijenjen za primjenu samo u žena u postmenopauzi.

### Drugi lijekovi i Senshio

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### Nemojte uzimati Senshio niti s jednim od ovih lijekova:

- estrogenima
- bilo kojim drugim lijekom iz skupine SERM, poput tamoksifena, toremifena, bazedoksifena i raloksifena.

### Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Senshio s nekim od ovih lijekova:

- flukonazolom (lijek koji se uzima kroz usta za liječenje gljivičnih infekcija) jer može povišiti količinu ospemifena u Vašoj krvi. Vaš liječnik može razmotriti prekid liječenja lijekom Senshio dok uzimate flukonazol.
- bilo kojim od sljedećih lijekova, jer to može smanjiti učinak lijeka Senshio:
  - rifampicinom i rifabutinom koji se obično koriste za liječenje tuberkuloze
  - karbamazepinom i fenitoinom koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzivnim lijekovima)
  - gospinom travom, biljnim lijekom koji se ponekad koristi za liječenje depresije
  - orlistatom koji se ponekad koristi za liječenje pretilosti
- bilo kojim od sljedećih lijekova, jer njihova koncentracija može biti povišena za vrijeme uzimanja lijeka Senshio:
  - metforminom koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa II

- aciklovirom koji se koristi za liječenje herpesa simpleks i genitalnog herpesa
- ganciklovirom koji se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih virusom naziva citomegalovirusom
- oksaliplatinom, lijekom protiv raka za liječenje uznapredovalog (metastatskog) raka debelog crijeva (kolona) ili stražnjeg crijeva (rektuma).

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Senshio je namijenjen samo za primjenu u žena u postmenopauzi. Ne smiju ga uzimati trudnice, žene koje još uvijek mogu zatrudnjeti ili koje doje. To je zato što nema podataka o primjeni lijeka Senshio u trudnica ili žena u premenopauzi ili dojilja.

**Odmah se obratite svom liječniku ako zatrudnite dok uzimate Senshio;** liječenje se mora smjesta prekinuti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Senshio ne utječe ili vrlo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **Senshio sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### **Senshio sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Senshio**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta uzeta kroz usta uvijek u isto doba svaki dan. Lijek Senshio potrebno je uzeti s hranom. Tabletu treba progutati cijelu s hranom.

Senshio se mora uzimati svaki dan onoliko dugo koliko to odredi Vaš liječnik.

### **Bolesnici s bolešću jetre**

Ovaj se lijek ne preporučuje ako imate teško smanjenu funkcije jetre.

### **Ako uzmete više lijeka Senshio nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Senshio**

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite propuštenu tabletu (s hranom) čim se sjetite istog dana. Nemojte uzeti dvije tablete u jednom danu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

### **Ako prestanete uzimati Senshio**

Nećete imati koristi od učinaka lijeka Senshio ako ga prestanete uzimati bez da ste se posavjetovali s liječnikom. Vaš će Vam liječnik objasniti učinke prekida liječenja i razgovarati s Vama o drugim mogućnostima liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.



**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba):

- infekcija spolovila uzrokovana gljivicama (kandidijaza)
- navale vrućine (uključujući prekomjerno znojenje)
- mišićni grčevi
- vaginalni ili genitalni iscjedak
- osip
- glavobolja
- vaginalno krvarenje

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 od 100 osoba):

- zadržavanje sluznice maternice (endometrija) vidljivo ultrazvučnim pregledom (hipertrofija endometrija)
- alergijska reakcija. Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati osip, svrbež kože, uzdignute mrlje na koži (urtikarija), oticanje jezika i grla koje može uzrokovati otežano disanje i gutanje.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Senshio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Senshio sadrži**

- Djelatna tvar je ospemifen. Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg ospemifena.
- Drugi sastojci su:
  - Jezgra tablete: koloidni silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat (E 578), manitol (E 421), mikrokristalična celuloza (E 460), povidon (E 1201), prethodno geliran škrob (kukuruzni), natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte u dijelu 2 „Senshio sadrži natrij“).
  - Film-ovojnica: hipromeloza (E 464), laktoza hidrat (pogledajte u dijelu 2 „Senshio sadrži laktozu“), titanijev dioksid (E 171), triacetin (E 1518), polietilenglikol (E 1521).

### **Kako Senshio izgleda i sadržaj pakiranja**

Senshio 60 mg filmom obložene tablete (tablete) ovalne su, bikonveksne, bijele do gotovo bijele, filmom obložene tablete (oko 12 mm duge i 6,45 mm široke) s utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani.

Pakirane su u blisterima i dostupne su u veličinama pakiranja od 7, 28 ili 84 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nizozemska

**Proizvođač**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.