

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Senshio 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg oszpremifent tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

1,82 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként laktóz-monohidrát formájában.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, mindkét oldalán domború, fehér vagy törtfehér, 12 mm × 6,45 mm-es filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású „60” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Senshio közepesen súlyos vagy súlyos, szimptomatikus vulvovaginalis atrophia (VVA) kezelésére javallott postmenopausalis nőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag napi egy 60 mg-os tablettá, melyet minden nap ugyanabban az időben, étkezéssel együtt kell bevenni.

Ha egy adag kimarad, akkor a kimaradt adagot étkezéssel együtt azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Az elmulasztott adag pótlására nem szabad két adagot bevenni ugyanazon a napon.

Idősek

A 65 évnél idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az oszpremifent nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért a Senshio alkalmazása nem ajánlott ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ospemifennek gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása a postmenopausalis nőknél előforduló közepesen súlyos vagy súlyos, szimptomatikus VVA kezelésének javallata esetén.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

Egy tablettát kell bevenni, egészben, étkezéssel együtt, minden nap ugyanabban az időben.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív vagy korábbi vénás thromboemboliás események (VTE-k), ideértve a mélyvénás trombózist, a tüdőembóliát és a retina vénáinak trombózisát is.
- Tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzés.
- Azok a betegek, akiknél fennáll a mellrák gyanúja, vagy a mellrák miatt aktív kezelésben (beleértve az adjuváns terápiát is) részesülő betegek (lásd 4.4 pont).
- Nemi hormontól függő rosszindulatú daganatos betegség vagy annak gyanúja (pl. endometriumrák).
- Endometrium hyperplasiára utaló jeleket vagy tüneteket mutató betegek; ebben a betegcsoportban nem vizsgálták a készítmény biztonságosságát.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vulvovaginalis atrophia kezelésében az ospemifen-kezelést csak abban az esetben szabad megkezdeni, ha a tünetek negatívan befolyásolják az életminőséget, pl. dyspareunia vagy hüvelyszárazság esetén. Minden esetben körültekintően mérlegelni kell a kockázatokat és az előnyöket, és legalább évente mérlegelni kell a menopauzális tüneteket, a méh- és emlőszövetekre gyakorolt hatást, valamint a thromboemboliás és cerebrovasculáris kockázatokat. Az ospemifen-kezelést csak akkor szabad folytatni, ha az előny felülmúlja a kockázatot.

Az endometriumra vonatkozó eredmények

Klinikai vizsgálatokban az endometrium vastagsága átlagosan 0,8 mm-rel növekedett 12 hónap alatt (a protokollban meghatározott ultrahangos vizsgálat alapján), és az ospemifennel kezelt csoportban a hüvelyi vérzés vagy „pecsételés” nem volt gyakoribb, mint a placebóval kezelt csoportban. Ha a vérzés vagy pecsételés a kezelés ideje alatt jelentkezik, vagy a kezelés megszakítása után is folytatódik, ezt mindig ki kell vizsgálni, akár endometrium-biopsziával, a rosszindulatú endometrium-betegség kizárása céljából. Az endometrium hyperplasia előfordulási gyakorisága 0,3% volt (317 biopsziából 1 eset) egy év kezelés után úgy, hogy a 95%-os konfidenciaintervallum felső határa 1,74% volt (lásd 5.1 pont). A legfeljebb egy évig ospemifennel kezelt postmenopausalis nők 0,4%-ánál, míg a placebóval kezelt nők 0,2%-ánál jóindulatú endometrium-polipokat mutattak ki.

Vénás thromboemboliás események (VTE-k)

A VTE (mélyvénás trombózis és tüdőembólia) kockázata magasabb egyéb szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (selective estrogen receptor modulators, SERM) esetében. A VTE ospemifennel kapcsolatos kockázata nem zárható ki. A VTE általánosan elismert kockázati tényezői közé tartoznak az előrehaladott kor, a családi kórelőzmény, súlyos obesitas (BMI>30 kg/m²) és szisztémás lupus erythematosus (SLE). A VTE kockázata átmenetileg megnő hosszán tartó immobilizáció, jelentős trauma vagy műtét esetén. Hosszán tartó immobilizáció (pl. posztoperatív felépülés, hosszabb ágynyugalom) esetén az ospemifen-kezelést legalább 4-6 héttel annak kezdete előtt, valamint annak idejére meg kell szakítani. A kezelést csak azután szabad újra megkezdeni, ha a beteg mozgásképesé válik.

Ha a kezelés megkezdése után VTE alakul ki, a kezelést meg kell szakítani. A beteget figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljon kezelőorvosához, ha lehetséges thromboemboliás tünetet észlel (pl. a láb fájdalmas duzzanata, hirtelen fellépő mellkasi fájdalom, dyspnoe).

Agyérrendszeri események

Az agyérrendszeri események kockázata egyéb SERM-ek alkalmazása esetén növekedhet. Az oszpermifennel összefüggő agyérrendszeri események kockázata nem zárható ki. Ezt figyelembe kell venni, amikor az oszpermifen-kezelést olyan postmenopausalis nőknek írják fel, akiknél korábban előfordult stroke, vagy a stroke egyéb jelentős kockázati tényezője van jelen.

A vaginalis atrophia jeleitől eltérő, meglévő nőgyógyászati betegség

Az oszpermifen egyéb nőgyógyászati betegségek esetén történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre. A további betegségeket ajánlott kivizsgálni és megfelelő módon kezelni az oszpermifen-kezelés megkezdése előtt.

Mellrák

Az oszpermifen-kezelést nem vizsgálták formálisan az előzőleg mellrákon átesett nőknél. A mellrák korai vagy előrehaladott stádiumában alkalmazott gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért az oszpermifen csak a mellrák kezelésének (ideértve az adjuváns terápiát is) befejezése után használható a VVA kezelésére.

Hőhullámok

Az oszpermifen növelheti a hőhullámok előfordulási gyakoriságát, és nem csökkenti hatékonyan az ösztrogénhiánnyal együtt járó hőhullámok gyakoriságát. Néhány aszimptomatikus betegnél a kezelés megkezdésekor hőhullámok fordulhatnak elő. A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban a betegek mintegy 1%-a megszakította a kezelést a hőhullámok miatt.

Flukonazollal történő egyidejű alkalmazás

Az oszpermifen és a flukonazol egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 4.5 pont). Ha a csökkent tolerancia miatt szükséges, az oszpermifen-kezelést meg kell szakítani a flukonazol-kezelés idejére.

Laktóztartalom

A Senshio laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A Senshio kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az oszpermifenenre

A flukonazol, egy mérsékelt CYP3A- / mérsékelt CYP2C9- / erős CYP2C19-inhibitor, 2,7-szeresére növelte az oszpermifen görbe alatti területét (AUC-ját). Az eredmények arra utalnak, hogy az oszpermifen olyan gyógyszerkészítménnyel való egyidejű alkalmazása, amely mind a CYP3A4, mind a CYP2C9 hatását gátolja (pl. flukonazol), várhatóan hasonló módon növeli majd az oszpermifen expozícióját. Ezért az oszpermifen és a flukonazol egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatossággal

kell eljárni. Az ospemifennel szembeni csökkent tolerancia esetén, ennek alkalmazását meg kell szakítani a flukonazol kezelés idejére.

A ketokonazol, egy erős CYP3A4-inhibitor és közepes P-glikoprotein-inhibitor, 1,4-szeresére növelte az ospemifen AUC-ját. Ez a növekedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek az ospemifen velejáró farmakokinetikai variabilitását figyelembe véve. Ezért nem várható, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok klinikailag jelentős mértékben befolyásolják az ospemifen expozícióját. Az ospemifen és erős/mérsékelt CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell azoknál a betegeknél, akik esetében a genotípus vagy a kórtörténet/egyéb CYP2C9-szubsztrátokkal való tapasztalat alapján ismert vagy sejtethető, hogy gyenge CYP2C9-metabolizmussal rendelkeznek.

A rifampicin, egy erős CYP3A- / CYP2C9-enzim-induktor, 58%-kal csökkentette az ospemifen AUC-ját. Ezért az ospemifen és erős enziminduktorok (mint például karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű és rifabutin) egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti az ospemifen-expozíciót, ami a klinikai hatás csökkenéséhez vezethet.

Az UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 és UGT1A8 gátlása potenciálisan befolyásolhatja az ospemifen és/vagy a 4-hidroxiospemifen glükuronidációját.

Egészséges személyeknél az ospemifen felszívódását nem befolyásolja az orális omeprazol (a gyomor pH-ját növelő gyógyszer) egyidejű alkalmazása.

Az ospemifen hatása egyéb gyógyszerekre

A CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolám), CYP2C19, CYP3A4 (omeprazol) és CYP2B6 (bupropion) szubsztrátjaival kölcsönhatás-vizsgálatokat végeztek. Az ospemifen nem idézett elő klinikailag szignifikáns változást a szubsztrátok expozíciójában, ami arra utal, hogy az ospemifen *in vivo* klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja az említett enzimek hatását.

Az ospemifen és legfontosabb metabolitja, a 4-hidroxiospemifen *in vitro* a szerveskation-transzporter (OCT)1 inhibitora klinikailag releváns koncentrációkban. Ezért az ospemifen növelheti az olyan gyógyszerek koncentrációját, amelyek az OCT1 szubsztrátjai (pl. metformin, aciklovir, ganciklovir és oxaliplatin).

In vitro az ospemifen és a 4-hidroxiospemifen a glükuronidációt klinikailag releváns koncentrációkban elsősorban az UGT1A3 és UGT1A9 enzimeken keresztül gátolta. A főként UGT1A3 és UGT1A9 enzimek közreműködésével metabolizálódó hatóanyagok farmakokinetikáját befolyásolhatja az ospemifennel történő egyidejű alkalmazás, és az ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni.

Az ospemifen és az ösztrogének vagy egyéb SERM-ek (így például tamoxifen, toremifen, bazedoxifen és raloxifen) egyidejű alkalmazásának biztonságosságát nem vizsgálták, és az egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott.

Lipofil hatása és abszorpciós tulajdonságai miatt az ospemifen és az olyan gyógyszerek, mint például az orlisztát közötti kölcsönhatás nem zárható ki. Ezért az ospemifen és az orlisztát kombinálása esetén elővigyázatossággal kell eljárni. Klinikailag ellenőrizni kell az ospemifen hatásosságának csökkenését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Senshio kizárólag postmenopausalis nőknél alkalmazható, nem adható fogamzóképes nőknek. Ha az ospemifen-kezelés ideje alatt terhesség fordul elő, a kezelést azonnal meg kell szakítani.

Az oszpeemifen terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális veszély nem ismert.

Szoptatás

A Senshio nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Senshio nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A leggyakoribb mellékhatások a hőhullámok (7,5%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban, a MedDRA ajánlott kifejezései alapján, szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

MedDRA-szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Vulvovaginalis candidiasis / gombás fertőzések	-
Immunrendszeri betegségek és tünetek	-	Gyógyszer-túlérzékenység ^b , túlérzékenység ^b , duzzadt nyelv
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^c	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok ^d	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés (ideértve az erythematosus kiütést, generalizált kiütést)	Pruritus Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök	-
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Hüvelylváladék, hüvelyi folyás, vaginalis haemorrhagia	Endometrium hypertrophia ^a (az endometrium vastagságának megállapítása ultrahanggal történik)

^a Az endometrium hypertrophia egy MedDRA-szótár szerinti kifejezés, mely az endometrium ultrahanggal megállapított megvastagodásának felel meg.

^b Túlérzékenységi reakciókról (beleértve a bőr és a bőr alatti szövet betegségeit és tüneteit is), duzzadt nyelvről, pharyngealis oedemáról és összeszoruló torokról számoltak be.

^c A fejfájás táblázatban feltüntetett gyakorisága a II/III. fázisú klinikai vizsgálatokból számított gyakoriság, ami a 60 mg oszpeemifennel (5,4%), illetve a placebóval (5,9%) kezelt csoportban hasonló volt.

^d A „hőhullámok” kifejezés magában foglalja a hyperhidrosist is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A betegek napi egy dózisban legfeljebb 800 mg ospemifent, valamint 7 napon keresztül napi 240 mg ospemifent, illetve 12 héten keresztül napi 200 mg ospemifent kaptak. Az ospemifennek nincs specifikus ellenszere. Túladagolás esetén – a beteg által tapasztalt jelek és tünetek alapján – általános támogató intézkedéseket kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: nemi hormonok és a genitális rendszer modulátorai, szelektív ösztrogénreceptor-modulátor, ATC kód: G03XC05

Farmakodinámiás hatások

Az ospemifen egy nem-szteroid, szelektív ösztrogénreceptor-modulátor.

A menopauza utáni ösztrogénszint-csökkenés VVA-hoz vezet, amelyet a hüvelyi epithelialis sejtek érésének csökkenése, a hüvelyi szövet vaszkularizációjának fokozatos csökkenése, illetve csökkent nedvesedés jellemez. A hüvelyi epithelialis sejtek glikogéntartalma szintén csökken, ami a laktobacillus csökkent kolonizációját és magasabb hüvelyi pH kialakulását eredményezi. Ezek a változások olyan klinikai jelek megjelenéséhez vezetnek, mint a hüvelyi szárazság, kivörösödés, bőrbévezés, sápadtság és a nyálkahártya sérülékenysége. Ezen kívül ezek a változások a VVA-val együtt járó krónikus tüneteket okoznak, amelyek közül a leggyakoribbak a hüvelyi szárazság és a dyspareunia.

Az ospemifen biológiai hatását az ospemifen és fő metabolitja ösztrogén-receptorokhoz való kötődésén keresztül fejti ki. A metabolit relatív hozzájárulása a farmakológiai hatás kialakulásához körülbelül 40%-os. Ennek a kötődésnek a következtében néhány ösztrogén-útvonalt aktiválódik (agonizmus), mások pedig gátlás alá kerülnek (antagonizmus). Az embereknél tapasztalt biológiai hatásprofil túlnyomóan az anyavegyületnek tulajdonítható.

A nem klinikai eredmények arra utalnak, hogy az ospemifen és fő metabolitja ösztrogénszerű hatást fejt ki a hüvelyben, ahol fokozza a sejtérést és az epithelialis sejtek nyálkatermelő sejtekké történő átalakulását. Az emlőmirigyekben főként ösztrogén-antagonista hatást fejt ki. A csontokban agonistaszerű hatással rendelkezik. A méhben az ospemifen és fő metabolitja gyenge részleges agonista/antagonista hatást fejt ki. Ezek a nem klinikai eredmények összhangban vannak a klinikai vizsgálatok eredményeivel, amelyek szerint az ospemifen kedvezően befolyásolja a hüvelyi fiziológiát, az emlőszövetre kifejtett nyilvánvaló ösztrogénszerű hatások nélkül (lásd a „Klinikai hatásosság és biztonságosság” alcím alatt).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ospemifen klinikai hatásosságát és biztonságosságát elsősorban két multicentrikus, placebokontrollos, 12 hetes vizsgálat (15-50310-es, illetve 15-50821-es vizsgálat), valamint egy 52 hetes, a hosszú távú biztonságosságot értékelő vizsgálat (15-50718-as vizsgálat) alapján állapították

meg, amelyeket postmenopausalis, VVA-ban szenvedő betegeken végeztek. Ezekben a vizsgálatokban összesen 1102 beteg 60 mg ospemifent, illetve 787 beteg placebót kapott.

A két 12 hetes vizsgálatban (15-50310-es, illetve 15-50821-es vizsgálat), 739 beteg ospemifent, illetve 724 beteg placebót kapott. Minden beteg rendelkezésére bocsátottak nem hormontartalmú krémet, amelyet szükség szerint használhattak; ezért az ospemifen kezelési csoportban a hatásossági és biztonságossági végpontok a kizárólag krém használatával elérteket egészítették ki. A vizsgálati populáció 41 és 80 év közötti (átlagéletkor = 59 év), általában egészséges postmenopausalis nőkből állt, akiknél a kiinduláskori hüvelykenetben legfeljebb 5,0% superficialis sejtet mutattak ki, a hüvelyi pH legalább 5,0 volt, illetve legalább egy közepesen súlyos vagy súlyos VVA-tünetet tapasztaltak, amikor a betegnek ki kellett választania, hogy melyik volt a legkellemetlenebb tünet. Négy elsődleges végpontot állítottak fel, amelyek esetében a kiinduláshoz viszonyított változást értékelték: a parabasalis és superficialis sejtek százaléka a hüvelykenetben, a hüvelyi pH, valamint a legkellemetlenebb VVA-tünet (szárazság vagy dyspareunia).

A hosszú távú vizsgálat (15-50718-as vizsgálat) 52 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos biztonságossági és hatásossági vizsgálat volt, amelyben 426 ép méhű postmenopausalis nő vett részt. A vizsgálat 426 résztvevője közül 363 beteget (85,2%) véletlenszerűen a napi egyszeri orális 60 mg ospemifennel, míg 63 beteget (14,8%) a placebóval kezelt csoportba soroltak. Az átlagéletkor a 60 mg ospemifennel kezelt csoportban 61,7 év, míg a placebóval kezelt csoportban 62,9 év volt.

Klinikai hatásosság

Fiziológiás reakciók (objektív mutatók)

Az ospemifen (OSP) javította a postmenopausalis fiziológiás változásokat. A két különálló kulcsfontosságú, 12 hetes vizsgálatban (15-50310-es, illetve 15-50821-es vizsgálat) az ospemifen a parabasalis sejtek arányának és a hüvelyi pH kiinduláshoz viszonyított statisztikailag jelentős csökkenésével, valamint a superficialis sejtek arányának kiinduláshoz viszonyított statisztikailag jelentős növekedésével járt együtt a 4., illetve a 12. hét után a placebóhoz képest ($p < 0,001$ minden paraméter esetében). Az objektív mutatók (superficialis és parabasalis sejtek, valamint a pH) javulása fennmaradt az ospemifennel kezelt betegeknél az 52 hetes hosszú távú vizsgálatban. A hatás mértéke hasonló volt a három vizsgálatban (15-50310-es, 15-50821-es és 15-50718-as vizsgálat).

Tünetek (szubjektív mutatók)

A legkellemetlenebb tünetet a kiinduláskor, a 4. és a 12. hét után mérték fel a következő súlyossági pontszám alapján: Tünetmentes=0, Enyhe=1, Közepesen súlyos=2, Súlyos=3. A 2. táblázat a 12 hét után a legkellemetlenebb tünet tekintetében kapott súlyossági pontszám átlagos változását szemlélteti a placebóhoz viszonyított különbségre vonatkozó statisztikai próbákkal együtt a 15-50310-es, illetve a 15-50821-es vizsgálat esetében.

2. táblázat: Elsődleges hatásossági elemzés – A legkellemetlenebb tünet változása a kiindulás és a 12. hét között (beválasztás szerint (intention-to-treat; ITT), hiánypótlás az utolsó mért értékkel (last observation carried forward; LOCF))

Vizsgálat	Szárazság			Dyspareunia		
	60 mg OSP	Placebo	p-érték (P)	60 mg OSP	Placebo	p-érték (P)
15-50310-es vizsgálat	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
15-50821-es vizsgálat	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

A 3. táblázat azoknak a betegeknél a százalékos arányát mutatja, akik 12 hét után a legkellemetlenebb tünet változásáról számoltak be.

A „javulást” a súlyossági pontszám egy- vagy többpontos csökkenéseként határozták meg.

Az „enyhülés” azt jelentette, hogy a beteg a 12. héten nem vagy csak enyhe tüneteket tapasztalt.

A „jelentős javulás” kategóriát csak azoknál a betegeknél alkalmazták, akiknél a legkellemetlenebb tünet kiinduláskor közepesen súlyos vagy súlyos volt, majd súlyosról enyhére, illetve súlyosról vagy közepesen súlyosról tünetmentesre változott.

3. táblázat. A legkellemetlenebb tünet javulását, enyhülését vagy jelentős javulását tapasztaló betegek százalékos aránya 12 hét után az oszpemifennel, illetve a placebóval kezelt csoportban (ITT, LOCF)

	Javulás		Enyhülés		Jelentős javulás	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
15-50310-es vizsgálat Szárazság	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	p = 0,0101		p = 0,0140		p = 0,0172	
15-50821-es vizsgálat Szárazság	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	p = 0,7134		p = 0,1380		p = 0,0385	
15-50310-es vizsgálat Dyspareunia	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	p = 0,0255		p = 0,0205		p = 0,0799	
15-50821-es vizsgálat Dyspareunia	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	p = 0,0000		p = 0,0001		p = 0,0006	

Mindkét vizsgálatban javulásra utaló tendencia volt észrevehető a legkellemetlenebb tünet tekintetében a kiindulás és a 4. hét között az oszpemifennel kezelt csoportban a placebóval összehasonlítva, jóllehet a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

Klinikai biztonságosság

A különböző, oszpemifennel végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a mélyvénás trombózis gyakorisága a 60 mg-os oszpemifennel kezelt betegek esetében körülbelül 3,65 eset (95%-os konfidenciaintervallum: 0,44-13,19), míg a placebóval kezelt betegek esetében 3,66 eset (95%-os konfidenciaintervallum: 0,09-20,41) volt 1000 beteg-évenként.

A két 12 hetes, III. fázisú vizsgálatban (15-50310-es, illetve 15-50821-es vizsgálat: oszpemifen n = 302; placebo n = 301) az endometrialis biztonságosság értékelésére kiinduláskor és 12 hét után került sor. A 15-50310-es vizsgálat kiterjesztett fázisában (oszpemifen n = 41; placebo n = 18), valamint a hosszú távú 52 hetes biztonságossági vizsgálatban (15-50718-as vizsgálat: oszpemifen n = 276; placebo n = 46) részt vevő betegek esetében az endometrialis biztonságossági biopszia alapján történő értékelését kiinduláskor és 12 hónap után végezték el. Összesen 317 oszpemifennel, illetve 64 placebóval kezelt beteg esetében végeztek biopsziát a kiinduláskor és 52. hét után. Egyik időpontban sem jelentettek endometrialis hyperplasia előfordulását.

Az oszpemifennel kezelt csoportban egyetlen beteg volt (0,3%), akinél 88 nappal a vizsgálati készítmény utolsó dózisa után endometrium hyperplasia (atípiá nélküli egyszerű hyperplasia) alakult ki. Egyik csoportban sem számoltak be endometrium-rákról vagy mellrákról a vizsgálat ideje alatt. A különböző, oszpemifennel végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nem volt jelentős különbség az oszpemifennel, illetve a placebóval kezelt betegek között a mell kapcsolatos mellékhatások tekintetében. A rendellenes, de klinikailag nem jelentős, áttapintással és mammográfiával kapott eredmények csökkentek a 60 mg oszpemifennel kezelt populációban az 1 éves vizsgálat ideje alatt (15-50718-as vizsgálat) 1,6%-ról 0,6%-ra (áttapintás), valamint 11,8%-ról 8,1%-ra (mammográfia). Ezzel szemben a rendellenes, de klinikailag nem jelentős, mammográfiával kapott eredmények 6,5%-ról 8,3%-ra nőttek a placebocsoportban. A placebocsoportban nem voltak rendellenes, áttapintással kapott eredmények sem kiinduláskor, sem a vizsgálat végén.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ospemifen vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségtől VVA-ban (lásd 4.2 pont, gyermekekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ospemifen gyorsan felszívódik orális alkalmazás után, a t_{max} körülbelül 3-4 óra a dózis beadásától számítva, telt gyomor esetén. Az ospemifen abszolút biohasznosulását nem állapították meg. Az ospemifen átlagos C_{max} -értéke 785 ng/ml, míg az átlagos AUC_{0-24h} -értéke 5448 ng•óra/ml a napi egyszeri 60 mg ospemifen étkezés után történő ismételt alkalmazása esetén.

Az ospemifen magas zsírtartalmú étellel együtt történő alkalmazása esetén a C_{max} 2,5-szer, az AUC 1,9-szer magasabb, míg a variabilitás alacsonyabb, mint éhomi állapotban. Két, a forgalomban kaphatóktól eltérő tablettával végzett vizsgálatban az alacsony zsírtartalmú étel körülbelül kétszeresére, míg a magas zsírtartalmú étel körülbelül háromszorosára növelte az ospemifen expozícióját. Az ospemifent ajánlott minden nap ugyanabban az időpontban, étellel együtt bevenni.

Eloszlás

Az ospemifen és a 4-hidroxiospemifen jelentős mértékben (mindkettő több mint 99%-ban) kötődik a szérumproteinekhez. A plazma/vérsejt [^{14}C]-ospemifen-eloszlása (< 3%) és [^{14}C]-4-hidroxiospemifen-eloszlása (< 2%) alacsony. A látszólagos eloszlási térfogat 448 l.

Biotranszformáció

Az ospemifen és legfontosabb metabolitja, a 4-hidroxiospemifen többféle anyagcsereúton metabolizálódik, és a metabolizmusban részt vevő legfontosabb enzimek az UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 és UGT1A8, valamint a CYP2C9, CYP3A4 és CYP2C19. A legfontosabb metabolit, a 4-hidroxiospemifen termelés által korlátozott eliminációját (a $t_{1/2}$ hasonló volt az anyavegyületéhez) figyelték meg egy humán tömegegyensúly-vizsgálatban. A legfontosabb radioaktív összetevő mind a plazmában, mind a székletben az ospemifen és a fő metabolit, a 4-hidroxiospemifen volt. Az ospemifen a teljes szérum-radioaktivitás kb. 20%-ának, míg a 4-hidroxiospemifen a 14%-ának felelt meg. A teljes testre vonatkozó látszólagos clearance 9,16 l/óra a populációalapú megközelítést alkalmazva.

Az ospemifen és a 4-hidroxiospemifen *in vitro* nem gátolta a CYP450 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban. Az ospemifen és a 4-hidroxiospemifen a glükuronidációt *in vitro* az UGT1A3 és UGT1A9 enzimeken keresztül gátolta klinikailag releváns koncentrációkban. Az *in vitro* vizsgálatokban az ospemifen a CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, illetve CYP2D6 gyenge inhibitorának bizonyult. Az *in vitro* vizsgálatok továbbá kimutatták, hogy az ospemifen a CYP2B6 és a CYP3A4 gyenge inhibitora. Az *in vitro* vizsgálatokban az ospemifen és a 4-hidroxiospemifen klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolta a következő transzportereket: P-glikoprotein (P-gp), mellrákrezisztencia-protein (BCRP), szervesanion-transzportáló polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, szervesanion-transzporter (OAT)1, OAT3, illetve epesóexport-pumpa (BSEP). Nem ismert, hogy az ospemifen szubsztrátja-e a BCRP-nek a bélben. Ezért az ospemifent körültekintéssel kell alkalmazni BCRP-gátlóval történő együttes adás esetén.

Elimináció

Az ospemifen látszólagos terminális felezési ideje postmenopausalis nőknél körülbelül 25 óra. A [3 -H]-ospemifen éhomi orális alkalmazását követően a dózis körülbelül 75%-a a széklettel, míg 7%-a a vizelettel ürül. Az ospemifen-dózis kevesebb mint 0,2%-a választódik ki változatlanul a vizelettel. Egyszeri 60 mg ospemifen étkezés utáni orális alkalmazását követően széklettel 17,9% ospemifen,

10,0% 4-hidroxioszpemifen és 1,4% 4'-hidroxioszpemifen ürült. A megmaradó rész sorsa ismeretlen, de valószínűleg a glükuronid metabolitok képződésével magyarázható.

Linearitás/nonlinearitás

Az oszpemifen farmakokinetikája étkezés után lineáris a 60 mg-tól 240 mg-ig terjedő dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

Életkor

A vizsgált korcsoportban (40-80 év) nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket az oszpemifen farmakokinetikai tulajdonságainak tekintetében. Az idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeken és serdülőkön nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az oszpemifenre vonatkozóan.

Vesekárosodás

A változatlan hatóanyag renalis clearance-e kevésbé jelentős eliminációs útvonal: az oszpemifen-dózis kevesebb mint 0,2%-a választódik ki változatlanul a vizelettel. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az oszpemifen-expozíció körülbelül 20%-kal magasabb volt az egészséges párral összehasonlítva. A farmakokinetikai tulajdonságok tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges személyek között. A különbségek nem voltak klinikailag jelentősek, és a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Az oszpemifent elsődlegesen a máj metabolizálja. Az enyhe és közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh-pontszám: 5-9) csak kis mértékben befolyásolja az oszpemifen farmakokinetikai tulajdonságait az egészséges párokkal összehasonlítva. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az oszpemifen expozíciója 30%-kal, míg a 4-hidroxioszpemifené 70%-kal volt magasabb. Az oszpemifen farmakokinetikai tulajdonságaiban a közepesen súlyos májkárosodás által előidézett változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek az oszpemifen velejárási farmakokinetikai variabilitását figyelembe véve. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az oszpemifen farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh-pontszám: >9).

Nem

A Senshio kizárólag postmenopausalis nőknél javallott.

Rassz

A rassztól függő farmakokinetikai különbségeket 1091 postmenopausalis nőnél vizsgálták VVA-vizsgálatokban, amiből 93,1% kaukázusi, 3,9% fekete bőrű, 1,8% ázsiai, míg 1,1% egyéb származású volt. Az említett csoportok között nem volt különbség az oszpemifen plazmakoncentrációjában; mindemellett a rassz befolyása nem állapítható meg egyértelműen.

CYP2C9-et gyengén metabolizáló egyének

Az oszpemifen metabolizmusában a CYP2C9 és a CYP3A4 egyaránt részt vesz. A ketoconazol, egy erős CYP3A4-inhibitor együttes adása esetén az oszpemifen AUC-ja 1,4-szeresére nőtt. A CYP2C9-et gyengén metabolizálóknál a CYP3A4 gátlói nagyobb mértékben növelhetik az oszpemifen szisztémás koncentrációját. Következésképp, az oszpemifen együttes adása erős/közepes CYP3A4-inhibitorokkal kerülendő azon betegeknél, akiknél a genotipizálás vagy más CYP2C9-szubsztrátokkal kapcsolatos kórtörténet/korábbi tapasztalat alapján ismert vagy gyanított, hogy a CYP2C9-et gyengén metabolizálják.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egerekkel, patkányokkal, kutyákkal és makákómajmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás elsősorban a petefészket, a méhet és a májat érintette. Az oszpemifennel összefüggő elváltozások közé tartoztak a petefészek follicularis cisztái, az endometrium stroma atrophia és az endometrium hypertrophia/hyperplasia, amelyek összhangban vannak az oszpemifen ép, normál ciklusú állatokban tapasztalható farmakológiai hatásaival. A májban a májsejtek hypertrophiája vagy fokozott glikogéntárolás, valamint az alanin-aminotranszferáz (glutamát-piruvát-transzamináz, GPT) és alkalikus foszfatáz (ALP) értékének emelkedése volt megfigyelhető. Összességében ezek az eredmények jellemzők a CYP izoenzimek indukciójára, és adaptív reakcióknak tekinthetők a májsérülésre utaló hisztopatológiai jelek nélkül. A klinikai vizsgálatokban oszpemifennel kezelt postmenopausalis nőknél nem figyeltek meg változásokat a vér biokémiai értékeinek tekintetében (pl. GPT vagy ALP). Mindent egybevetve, az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban a kísérleti állatok májában megfigyelhető változások az enzimek indukciójának tulajdonítható adaptív változásoknak tekinthetők, és figyelembe véve a klinikai jelek hiányát, nem valószínű, hogy biztonságossági problémát jelentsenek az emberek esetében.

Az oszpemifen nem bizonyult mutagénnek vagy klasztogénnek, a standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban.

Egy nőstény egereken végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban az oszpemifen-kezelés a mellékvese és a petefészek neoplasticus elváltozásai számának növekedését okozta. A fentiekben említett dózisok esetén a szisztémás expozíció a napi 60 mg-mal kezelt postmenopausalis nőknél kapott AUC 2,1-szerese, 4,0-szerese, illetve 4,7-szerese volt. A nagy dózissal kezelt állatok mellékveséjében gyakoribbak voltak a subcapsularis-sejt-eredetű és a corticalis eredetű tumorok. A petefészek vonatkozásában minden kezelési csoportban megnőtt az ivarléc-stroma-eredetű tumorok, tubulostromalis tumorok, granulosa-sejt-tumorok és a luteomák gyakorisága.

Egy patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a többnyire jóindulatú thymus tumorok gyakoriságának egyértelmű növekedését mutatták ki minden oszpemifen-dózis esetén. Ez valószínűleg az oszpemifen által a célszövetben kifejtett anti-ösztrogén hatásnak volt tulajdonítható, amely mérsékelte a csecsemőmirigynek az ösztrogének által a serdülőkor kezdetén előidézett fiziológias involúcióját (atrófia). A májban a hepatocellularis tumorok gyakoriságának növekedését figyelték meg minden oszpemifen-dózis esetén. Az alkalmazott dózisoknál a szisztémás expozíció (AUC) a napi 60 mg-mal kezelt postmenopausalis nőknél kapott AUC 0,3-szerese, 1,0-szerese, illetve 1,2-szerese volt.

Ezekben a vizsgálatokban a daganat kifejlődése általában a rágcsőkre jellemző hormonális mechanizmusoknak tulajdonítható, ha a kezelést a reprodukív életük ideje alatt kapják; ezek az eredmények valószínűleg nem bírnak klinikai jelentőséggel a postmenopausalis nők esetében.

Az oszpemifen patkányoknál vagy nyulaknál nem volt teratogén. Egy kétgenerációs reprodukív vizsgálatban, amely a pre-, illetve postnatalis fejlődés tanulmányozására irányult, az oszpemifen a beágyazódott embrió gyakoribb kilökődéséhez, a halva született patkánykölykök számának növekedéséhez, valamint az F1-es generációban a kölyökelhullás megnövekedett gyakoriságához vezetett. Az F0-s anyai generációban a gesztációs időszak jelentős megnyúlását figyelték meg. Mindemellett az expozíció minden esetben elmaradt a tervezett humán expozíciótól. A megfigyelt reprodukív hatások vélhetően összefüggnek az oszpemifen ösztrogénreceptor-hatásával. Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E578)
Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Povidon (E1201)
Hidegen duzzadó (kukorica)keményítő
Karboximetilkeményítő-nátrium (A típus)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Laktóz-monohidrát
Titán-dioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Makrogolok (E1521)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVdC-alumínium buboréksomagolás.

Kiszerelések: 7 db, 28 db vagy 84 db filmtablettát tartalmaz csomagonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/978/001

EU/1/14/978/002

EU/1/14/978/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Senshio 60 mg filmtabletta
oszpemifen

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg oszpemifent tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

7 db filmtabletta
28 db filmtabletta
84 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/978/001 7 db filmtabletta
EU/1/14/978/002 28 db filmtabletta
EU/1/14/978/003 84 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

BN

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Senshio

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Senshio 60 mg tableta
oszpemifen

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Shionogi

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Senshio 60 mg filmtabletta oszpemifen

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Senshio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Senshio szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Senshio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Senshio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Senshio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Senshio hatóanyaga az oszpemifen. Az oszpemifen a nem hormontartalmú gyógyszerek egy olyan csoportjához tartozik, amelyet szelektív ösztrogénreceptor-modulátoroknak (SERM) neveznek.

A **Senshio** a hüvelyben, illetve azon kívül jelentkező, közepesen súlyos vagy súlyos, menopauzát követő (posztmenopauzális) tüneteket (mint például viszketést, szárazságot, égő érzést és közösülés közbeni fájdalmat (diszpareunia)) tapasztaló nők kezelésére **alkalmazható**. Ezt az állapotot vulváris és vaginális atrófiának nevezik, amelyet az ösztrogén női hormon szintjének csökkenése okoz, és a hüvelyfal elvékonyodásával jár együtt, ami természetes módon bekövetkezik a menopauza után (posztmenopauzában).

A **Senshio** az ösztrogén néhány hatásához hasonló módon fejti ki hatását, és segít enyhíteni az említett tüneteket és a vulváris és vaginális atrófia hátterében meghúzódó okokat.

2. Tudnivalók a Senshio szedése előtt

Ne szedje a Senshio-t,

- ha allergiás az oszpemifenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg vagy bármikor korábban **vérrög** keletkezett Önnél egy vénában (trombózis), például a láb vénáiban (mélyvénás trombózis), a tüdőben (tüdőembólia) vagy a szem ereiben (retinatrombózis).
- ha **tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzést** tapasztal.
- ha orvosa úgy gondolja, hogy Önnek mellrákja lehet, vagy ha Önt **mellrák** miatt kezelik.
- ha orvosa úgy gondolja, hogy Ön olyan **rákban szenved, amely érzékeny az ösztrogénekre**, (például méhrák), vagy ha ilyen típusú rák miatt kezelik.
- ha **méhfala túlzottan megvastagodott** (például az úgynevezett endometrium hiperplázia esetén).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Senshio-kezelés elkezdése után rendszeresen (évente legalább egyszer) ellenőrzésre kell jelentkeznie. Ilyenkor a kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Senshio-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait.

A Senshio szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél.

- Bármelyik közeli rokonánál vérrög fordult elő a láb, tüdő vagy egyéb szerv vénáiban.
- Erősen túlsúlyos (BMI >30 kg/m²).
- Szisztémás lupusz eritematózusznak (SLE) nevezett autoimmun betegségben szenved.
- Sztrókon (agyi érkatasztrófán) esett át, vagy kezelőorvosa tájékoztatta, hogy Önnél magas a sztrók előfordulásának kockázata.
- Vulváris és vaginális atrófiától eltérő bármely más nőgyógyászati betegségben szenved.
- Mellrákban szenved.

A Senshio szedésének ideje alatt

- Ha jelentős műtét, sérülés vagy betegség miatt nem képes hosszabb időn keresztül járni vagy kénytelen hosszabb időn keresztül ugyanabban a pozícióban ülni, ez gátolhatja a vérkeringést, és átmenetileg növelheti a vérrögök kialakulásának veszélyét. Erről azonnal beszélnie kell kezelőorvosával. Kezelőorvosa azt ajánlhatja, hogy jelentős műtét esetén, vagy hosszan tartó ágyban fekvés ideje alatt (pl. sérülés vagy betegség esetén) legalább 4-6 héttel annak kezdete előtt szakítsa meg a kezelést. A Senshio-kezelés újra megkezdhető, ha visszanyerte mozgásképességét, és konzultált kezelőorvosával.
- Ha a Senshio szedése alatt, vagy röviddel annak megszakítása után hüvelyi vérzés fordul elő, **forduljon kezelőorvosához.**
- Ha a Senshio szedése alatt vérrögre utaló jeleket észlel, például a láb fájdalmas duzzanatát és kivörösödését, hirtelen mellkasi fájdalmat, légzési nehézséget, vagy sztrókot, **szakítsa meg a Senshio szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Gyermekek és serdülők

Ne adja a gyógyszert gyermekeknek vagy serdülőknek. Ez a gyógyszer kizárólag a menopauzán már átesett nőknél alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Senshio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Senshio-t az alábbi gyógyszerekkel:

- Ösztrogének.
- A SERM-nek nevezett csoportba tartozó egyéb gyógyszerek, így például tamoxifen, toremifen, bazedoxifen és raloxifen.

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a Senshio-t az alábbi gyógyszerek egyikével:

- Flukonazol (a gombás fertőzések kezelésére használt, szájon át szedett gyógyszer), mivel ez növelheti a vérben lévő oszpremfen mennyiségét. Kezelőorvosa fontolóra veheti a Senshio-kezelés megszakítását, amíg a flukonazol szedi.
- Az alábbi gyógyszerek egyikével, amely a Senshio hatásának csökkenéséhez vezethet:
 - Rifampicin és rifabutin – gyakran alkalmazzák a tuberkulózis kezelésére.
 - Karbamazepin és fenitoin – a görcsrohamok kezelésére használják (epilepsza elleni szerek).
 - Közönséges orbáncfű – egy növényi gyógyszer, a depresszió kezelésére használják.
 - Orlistát – az elhízás kezelésére használják.
- Az alábbi gyógyszerek bármelyike, mivel koncentrációjuk emelkedhet a Senshio alkalmazása ideje alatt:
 - Metformin – a II. típusú diabétesz kezelésére használják.
 - Aciklovir – szájherpesz vagy nemi herpesz kezelésére használják.

- Ganciklovir – a citomegalovírusnak nevezett vírus okozta fertőzések kezelésére használják.
- Oxaliplatin – a vastagbél vagy a végbél előrehaladott (metasztatikus) daganatának kezelésére használják.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Senshio kizárólag a menopauzán már átesett nőknél alkalmazható. Terhes, fogamzóképes vagy szoptató nőknek nem szabad szedniük, mivel nem állnak rendelkezésre adatok a Senshio terhes nőknél, még a menopauza előtt álló nőknél, illetve szoptató nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Ha a Senshio szedése közben teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának; a kezelést azonnal meg kell szakítani.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Senshio-nak nincs vagy csak nagyon kismértékű hatása van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A Senshio laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Senshio nátriumot tartalmaz

A Senshio kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Senshio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag egy tablettát szájon át, minden nap ugyanabban az időben. A Senshio-t étkezés közben kell bevenni. A tablettát egészben kell lenyelni, étkezés közben.

A Senshio-t minden nap kell szednie, amíg kezelőorvosa erre utasítja.

Májbetegségben szenvedő betegek

Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha az Ön májműködése (májfunkciója) súlyosan csökkent.

Ha az előírtnál több Senshio-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Senshio-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, akkor a kihagyott tablettát (étellel) vegye be, amint eszébe jut, még aznap. Ne vegyen be ugyanazon a napon két tablettát a kihagyott tablettát pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Senshio szedését

A Senshio kedvező hatásai nem jelentkeznek Önnél, ha megszakítja a gyógyszer szedését, mielőtt beszélne kezelőorvosával. Kezelőorvosa elmagyarázza a kezelés megszakításának hatásait, valamint a rendelkezésére álló egyéb kezelési lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

- A nemi szervek gombás fertőzése (penész)
- Hőhullámok (beleértve a fokozott izzadást is)
- Izomgörcsök
- Hüvelyváladék vagy hüvelyi folyás
- Kiütés
- Fejfájás
- Hüvelyi vérzés

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet):

- A méhfal (endometrium) ultrahanggal megállapított megvastagodása (endometrium hipertrófia).
- Allergiás reakció. Az allergiás reakció tünetei közé tartozhatnak a következők: kiütés, bőrvizsketés, kiemelkedő foltok a bőrön (urtikária), nyelv- és torokduzzadás, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Senshio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Senshio?

- A készítmény hatóanyaga az ospemifen. 60 mg ospemifent tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: kolloid szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E578), mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460), povidon (E1201), hidegen duzzadó (kukorica)keményítő, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus) (lásd 2. pont, „A Senshio nátriumot tartalmaz”).
 - Filmbevonat: hipromellóz (E464), laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A Senshio laktózt tartalmaz”), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), makrogolok (E1521).

Milyen a Senshio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Senshio 60 mg filmtabletta (tabletta) ovális, mindkét oldalán domború, fehér vagy törtfehér filmtabletta (kb. 12 mm hosszú és 6,45 mm széles), az egyik oldalán mélynyomású „60” jelöléssel.

Buboréksomagolásban, 7 db, 28 db vagy 84 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Hollandia

Gyártó

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.