

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Senshio 60 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg ospemífen.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,82 mg laktósa sem einhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulagaðar, tvíkúptar, hvítar eða beinhvítar, filmuhúðaðar töflur, 12 mm x 6,45 mm að stærð, greiptar með „60“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Senshio er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri eða alvarlegri rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum með einkennum (vulvar and vaginal atrophy, VVA) hjá konum eftir tíðahvörf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 60 mg tafla einu sinni á dag með mat, tekin á sama tíma á hverjum degi.

Ef skammtur gleymist skal taka hann með mat um leið og sjúklingur man eftir því. Ekki skal taka tvöfaldan skammt sama dag.

Aldraðir

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Ospemífen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi og því er ekki mælt með notkun Senshio fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun ospemífens á ekki við hjá börnum við ábendingunni til meðferðar við í meðallagi alvarlegri eða alvarlegri VVA með einkennum hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfjagið

Til inntöku.

Gleypa skal eina töflu í heilu lagi einu sinni á dag með mat og taka á sama tíma á hverjum degi.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk eða fyrri saga um bláðasegarek (VTE), svo sem segamyndun í djúpum bláðum, lungnasegarek og segamyndun í bláð sjónu.
- Óútskýrð blæðing frá leggöngum.
- Sjúklingar sem grunað er að séu með brjóstakrabbamein eða sjúklingar í virkri meðferð (þar með talið viðbótarmeðferð) við brjóstakrabbameini (sjá kafla 4.4).
- Grunuð eða virk kynhormónaháð illkynja meinsemd (t.d. legbolskrabbamein).
- Sjúklingar með merki eða einkenni um ofvöxt legslímhúðar; öryggi hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi sjúklinga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aðeins skal hefja notkun ospemífens til meðferðar rýrnunar slímhúðar í sköpum og leggöngum ef um er að ræða einkenni sem skerða lífsgæði t.d. sársauki við samfarir og þurrkur í leggöngum. Í öllum tilfellum skal framkvæma vandlegt mat á áhættu og ávinningi að minnsta kosti árlega, með hliðsjón af öðrum einkennum tíðahvarfa, áhrifum á vef í legi og brjóstum, áhættu á bláðasegamyndun og æðasjúkdóm í heila. Notkun ospemífens skal aðeins halda áfram svo lengi sem ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Niðurstöður varðandi legslímu

Í klínískum rannsóknum varð vart við meðal aukningu á þykkt legslímu sem nam 0,8 mm eftir 12 mánuði (samkvæmt mati með ómskoðun í samræmi við rannsóknaráætlun) og engin aukning varð á blæðingu frá leggöngum eða blettablæðingu hjá hópnum sem fékk ospemífen, samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Ef blæðing eða blettablæðing kemur fram í meðferð eða heldur áfram eftir að meðferð hefur verið hætt skal ávallt rannsaka það, t.d. með vefsýni úr legslímu til þess að útiloka meinsemd í legslímu. Nýgengi ofvaxtar legslímhúðar var 0,3% (1 tilfelli af 317 vefsýnum) eftir 1 árs meðferð og efri 95% öryggismörk voru 1,74% (sjá kafla 5.1). Hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu meðferð með ospemífeni í allt að 1 ár var tilkynnt um góðkynja sepa í legslímu hjá 0,4% samanborið við 0,2% hjá konum sem fengu meðferð með lyfleysu.

Bláðasegarek

Hættan á bláðasegareki (segamyndun í djúpum bláðum og lungnasegarek) eykst með öðrum sértækum estrógenviðtakatæmrandi lyfjum (SERM, *Selective estrogen receptor modulators*). Ekki er hægt að útiloka hættuna á bláðasegareki í tengslum við ospemífen. Almennir viðurkenndir áhættuþættir varðandi bláðasegarek eru m.a. hár aldur, fjölskyldusaga, alvarleg offita (BMI > 30 kg/m²) og rauðir úlfar (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Hættan á bláðasegareki eykst tímabundið með langvarandi hreyfingarleysi, miklum áverkum eða stórrí skurðaðgerð. Hætta skal notkun ospemífens minnst 4 til 6 vikur fyrir langvarandi hreyfingarleysi og meðan á því stendur (t.d. bati eftir skurðaðgerð, langvarandi rúmlega). Aðeins skal hefja meðferð á ný eftir að sjúklingur hefur fótaferð.

Ef bláðasegarek kemur fram eftir að meðferð er hafin skal stöðva meðferðina. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn tafarlaust þegar þeir finna fyrir hugsanlegum einkennum segareks (t.d. sársaukafullur þroti í fótlegg, skyndilegur verkur fyrir brjósti, mæði).

Heilablóðföll

Hættan á heilablóðföllum kann að aukast með öðrum sértækum estrógenviðtakatemprandi lyfjum. Ekki er hægt að útiloka hættu á heilablóðföllum í tengslum við notkun ospemífens. Þetta ber því að hafa í huga þegar ospemífeni er ávísað fyrir konur eftir tíðahvörf með sögu um heilaslag eða aðra marktæka áhættuþætti þess.

Fyrirliggjandi mein í kynfærum kvenna, önnur en merki um rýrnun slímhúðar í leggöngum

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun ospemífens hjá sjúklingum með önnur mein í kynfærum. Ráðlagt er að rannsaka og meðhöndla öll aukaleg mein á viðeigandi hátt áður en meðferð með ospemífeni er hafin.

Brjóstakrabbamein

Ospemífen hefur ekki verið formlega rannsakað hjá konum með fyrri sögu um brjóstakrabbamein. Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun þess með lyfjum sem notuð eru til meðferðar við stutt eða langt gengnu brjóstakrabbameini. Því skal aðeins nota ospemífen til meðferðar við rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum eftir að meðferð við brjóstakrabbameini er lokið, þar með talið viðbótarmeðferð.

Hitakóf

Ospemífen kann að auka nýgengi hitakófa og dregur ekki úr hitakófum í tengslum við estrógenskort. Hjá sumum einkennalausum sjúklingum kunna hitakóf að koma fram í upphafi meðferðar. U.þ.b. 1% einstaklinganna hættu þátttöku í 2/3. stigs klínísku áætluninni vegna hitakófa.

Samhliða lyfjagjöf flúkónasóls

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar ospemífen er gefið samhliða flúkónasóli (sjá kafla 4.5). Ef það reynist nauðsynlegt skal hætta notkun ospemífens vegna skerts þols þann tíma sem meðferðin með flúkónasóli varir.

Laktósainnihald

Senshio inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Senhio inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á ospemífen

Flúkónasól, sem er miðlungs CYP3A / miðlungs CYP2C9 / öflugur CYP2C19 hemill, jók gildi flatarmáls undir ferli (AUC) ospemífens 2,7-falt. Þessar niðurstöður gefa til kynna að búast megi við að samhliða lyfjagjöf ospemífens og hvaða lyfs sem er sem hamlar bæði CYP3A4 og CYP2C9 virkni (t.d. flúkónasól) muni auka útsetningu fyrir ospemífeni á svipaðan hátt. Því er ráðlagt að sýna aðgát við samhliða lyfjagjöf ospemífens og flúkónasóls. Ef ospemífen þolist illa skal hætta notkun þess meðan meðferð með flúkónasóli varir.

Ketókónasól, sem er öflugur CYP3A4 hemill og í meðallagi öflugur P-glýkóprótín hemill, jók AUC gildi ospemífens 1,4-falt. Þessi aukning er ekki talin hafa klínísku þýðingu þar sem lyfjahvörf ospemífens eru mjög breytileg. Því er engin ástæða til að búast við að öflugir CYP3A4 hemlar valdi klínískt marktækri breytingu á útsetningu fyrir ospemífeni. Forðast ætti samhliða lyfjagjöf Senshio og

öflugra/í meðallagi öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum sem vitað er til eða grunur leikur á um að hafi hæg CYP2C9 umbrot byggt á arfgerð eða fyrri sögu/reynslu með öðrum CYP2C9 hvarfefnum.

Rifampicín, sem er öflugur CYP3A / CYP2C9 ensímörvi, lækkaði AUC gildi ospemífens um 58%. Því má búast við að samhliða lyfjagjöf ospemífens og öflugra ensímörva á borð við karbamasepín, fenýtóín, Jóhannesarjurt og rifabútín myndi minnka útsetningu fyrir ospemífeni, sem kann að draga úr klínískum áhrifum.

Hömlun á UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 eða UGT1A8 getur haft áhrif á glúkúróníðtengingu ospemífens og/eða 4-hýdroxýospemífens.

Hjá heilbrigðum einstaklingum verður frásog ospemífens ekki fyrir áhrifum af samhliða lyfjagjöf með ómeprasóli til inntöku, en það er lyf sem hækkar sýrustig í maga.

Áhrif ospemífens á önnur lyf

Rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með könnunarhvarfefni fyrir CYP2C9 (warfarín), CYP3A4 (míðazólám), CYP2C19 og CYP3A4 (ómeprasól) og CYP2B6 (búprópíón). Ospemífen olli ekki klínískt marktækri breytingu á útsetningu fyrir hvarfefnunum, sem gefur til kynna að ospemífen hafi ekki áhrif á virkni þessara ensíma *in vivo* á klínískt marktækan hátt.

Ospemífen og megin umbrotsefni þess, 4-hýdroxýospemífen, hömluðu flutningsprótínum fyrir lífrænar katjónir (OCT)1 *in vitro* við klínískt marktækan styrk. Því er hugsanlegt að ospemífen auki styrk lyfja sem eru hvarfefni OCT1 (t.d. metformín, acýklóvír, gancíklóvír og oxaliplátín).

In vitro hömluðu ospemífen og 4-hýdroxýospemífen glúkúróníðtengingu aðallega fyrir tilstilli UGT1A3 og UGT1A9 við klínískt marktækan styrk. Samhliða gjöf með ospemífeni kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna að mestu vegna UGT1A3 og UGT1A9 og því skal gæta varúðar við samhliða gjöf.

Öryggi þess að nota ospemífen samhliða estrógenum eða öðrum sértækum estrógenviðtakatemprandi lyfjum, svo sem tamoxifeni, toremifeni, bazedoxifeni og raloxifeni, hefur ekki verið rannsakað og samtímis notkun þeirra er ekki ráðlögð.

Vegna fitusækni og frásogseiginleika er ekki hægt að útiloka milliverkun milli ospemífens og lyfja á borð við orlistat. Því er mælt með því að sýna aðgát þegar ospemífen er notað samhliða orlistati. Framkvæma skal klínískt eftirlit með minnkun á verkun ospemífens.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

Meðgangi

Senshio er aðeins ætlað til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf og ekki skal nota það handa konum á barneignaraldri. Ef þungun verður meðan á meðferð stendur með ospemífeni skal hætta notkun ospemífens tafarlaust.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ospemífens á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Ekki ætti að nota Senshio meðan á brjóstgjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Senshio hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eru hitakóf (7,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar hér á eftir samkvæmt MedDRA flokkun eftir völdum líffæraheitum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum / sveppasýkingar	-
Ónæmiskerfi		Lyfjaofnæmi ^b , ofnæmi ^b , þroti í tungu
Taugakerfi	Höfuðverkur ^c	
Æðar	Hitakóf ^d	-
Húð og undirhúð	Útbrot (þ.m.t. útbrot ásamt roða, almenn útbrot)	Klái, ofsaklái
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakrampi	-
Æxlunarfæri og brjóst	Útferð frá leggöngum, útferð frá kynfærum, blæðing frá leggöngum	Þykkun legslímu ^a (þykk legslíma samkvæmt ómskoðun)

^a Þykkun legslímu er heiti úr MedDRA orðasafni sem táknar að legslíman reynist þykk samkvæmt ómskoðun.

^b Tilkynnt var um ofnæmisviðbrögð svo sem aukaverkanir sem falla undir húð og undirhúð, þroti í tungu, kokkþjóg og þrengingu í hálsi.

^c Tíðni höfuðverkjar sem skráð er í töflunni er reiknuð út frá 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum, þar sem tíðnin var sambærileg milli hópanna sem fengu annars vegar 60 mg af ospemífeni (5,4%) og hins vegar lyfleysu (5,9%).

^d Hitakóf, þ.á m. ofsvitnun

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ospemífen hefur verið gefið einstaklingum í stökum skömmum sem nemur allt að 800 mg á dag og endurteknum skömmum sem nemur allt að 240 mg/dag í 7 daga og allt að 200 mg/dag í 12 vikur. Ekki er til sérstakt móteitur gegn ospemífeni. Ef ofskömmun á sér stað skal hefja almennar stuðningsaðgerðir byggt á merkjum og einkennum sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Kynhormón og lyf sem hafa mótandi áhrif á kynfæri, lyf með sértæk mótandi áhrif á estrógenviðtaka, ATC-flokkur: G03XC05

Lyfhrif

Ospemífen er sértækur estrógenviðtaki án barkastera

Lækkun estrógenilda sem á sér stað eftir tíðahvörf veldur VVA, sem lýsir sér þannig að þekjufrumur í leggöngum þroskast minna, æðaríki minnkar stöðugt í vef legganga og slímmyndun minnkar. Glykógenmagn minnkar einnig í þekjufrumum legganga og það veldur því að lactobacilli ná minni bólfestu og sýrustig (pH) legganga hækkar. Þessar breytingar valda klínískum merkjum svo sem þurrk, roða, depilblæðingum, fölva og viðkvæmni í slímhúð í leggöngunum. Auk þess geta þessar breytingar valdið langvinnum einkennum í tengslum við rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum, en þau algengustu eru þurrkur í leggöngum og sársauki við samfarir.

Líffræðileg virkni ospemífens á sér stað með bindingu ospemífens og megin umbrotsefnis þess við estrógenviðtaka. Hlutfallsleg hlutdeild umbrotsefnisins hvað varðar lyfjafræðileg áhrif er metin sem u.þ.b. 40%. Þessi binding veldur virkjun sumra estrógenferla (örvun) og blokkun annarra estrógenferla (blokkun). Líffræðilegt virknimynstur hjá mönnum stafar að mestu leyti af móðurefninu.

Aðrar niðurstöður en klínískar sýna að ospemífen og megin umbrotsefni þess hafa estrógenlík áhrif á leggöngin þannig að þau auka þroska og slímmyndun frumna í þekjuvef legganga. Í brjóstskirtlum hafa þau fyrst og fremst blokkandi áhrif á estrógen. Í beinum hefur ospemífen örvandi virkni. Í legi hafa ospemífen og megin umbrotsefni þess mild örvandi/blokkandi áhrif. Þessar niðurstöður, sem eru ekki af klínískum toga, samræmast niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem ospemífen hafði jákvæð lífeðlisfræðileg áhrif á leggöngin, án sýnilegra estrógenlíkra áhrifa á brjóstvef (sjá undirfyrirsögn „Verkun og öryggi“)

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ospemífens voru fyrst og fremst ákvörðuð í tveimur fjölsetra rannsóknum með samanburði við lyfleysu sem stóðu í 12 vikur (rannsókn 15-50310 og 15-50821) og þriðju rannsókninni sem var langtíma öryggisrannsókn sem stóð í 52 vikur (rannsókn 15-50718) hjá konum eftir tíðahvörf með VVA. Í þessum rannsóknum fengu alls 1.102 einstaklingar 60 mg af ospemífeni og 787 einstaklingar fengu lyfleysu.

Í 12 vikna rannsóknunum tveimur (rannsókn 15-50310 og 15-50821) fengu 739 sjúklingar ospemífen og 724 sjúklingar fengu lyfleysu. Allir sjúklingar fengu hormónafrí sleipiefni fyrir leggöng til notkunar eftir þörfum; því voru áhrif á verkunarendapunkta í hópnum sem fékk meðferð með ospemífeni viðbót við þau áhrif sem fengust með sleipiefninu einu sér. Rannsóknarþýðið samanstóð að mestu af heilbrigðum konum eftir tíðahvörf á aldrinum 41 til 80 ára (meðalaldur = 59 ára) sem í upphafi rannsóknar höfðu $\leq 5,0\%$ yfirborðsfrumur við leggangaströk, voru með pH $> 5,0$ í leggöngum og þurftu að vera með minnst eitt af í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum einkennum rýrnunar slímhúðar í sköpum og leggöngum, en sjúklingar þurftu að velja óþægilegasta einkennið (most bothersome, MBS). Það voru fjórir auka endapunktur þar sem breyting frá grunnildi var metin: hundraðshlutfall grunnfrumna (parabasal cells) og yfirborðsfrumna (superficial cells) við leggangaströk, pH gildi legganga, og óþægilegasta einkenni rýrnunar slímhúðar í sköpum og leggöngum (þurrkur eða sársauki við samfarir).

Langtímarannsóknin (rannsókn 15-50718) var 52 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu á öryggi og verkun hjá 426 konum eftir tíðahvörf með heilbrigð leg. Af þeim 426 einstaklingum sem tóku þátt í rannsókninni var 363 (85,2%) einstaklingum slembiraðað til að fá skammta af ospemífeni einu sinni á dag sem nam 60 mg og 63 (14,8%) einstaklingum var slembiraðað

til að fá lyfleysu. Meðalaldur þátttakenda var 61,7 ár í hópnum sem fékk ospemífen 60 mg og 62,9 ár í hópnum sem fékk lyfleysu.

Verkun

Lífeðlisfræðileg svörun (hlutlægar mælingar)

Ospemífen (OSP) bætti lífeðlisfræðilegar breytingar eftir tíðahvörf. Í tveimur aðskildum 12 vikna lykilrannsóknum (rannsókn 15-50310 og 15-50821) olli ospemífen tölfraðilega marktækri meðallækkun frá grunnildi á hundraðshlutfalli grunnfrumna og pH gildi í leggöngum, og tölfraðilega marktækri meðalhækkun frá grunnildi á yfirborðsfrumum, samanborið við lyfleysu ($P < 0,001$ fyrir hverja breytu) í 4. og 12. viku. Þessar jákvæðu hlutlægu mælingar (yfirborðs- og grunnfrumur og pH gildi) héldust hjá konum sem fengu ospemífen í langtímarannsókn sem stóð í allt að 52 vikur. Magn áhrifanna var svipað í öllum þremur rannsóknum (rannsóknir 15-50310, 15-50821 og 15-50718).

Einkenni (huglægrar mælingar)

Óþægilegasta einkennið var metið í upphafi rannsóknar eftir 4 og 12 vikur og alvarleiki þeirra var metinn á eftirfarandi hátt: Enginn = 0, vægur = 1, í meðallagi = 2, alvarlegur = 3. Tafla 2 sýnir meðalbreytingu á alvarleika óþægilegasta einkennis eftir 12 vikur og tölfraðilega prófun á mun samanborið við lyfleysu í rannsókn 15-50310 og 15-50821.

Tafla 2: Greining á meginverkun – Breyting frá grunnildi fram í viku 12 hvað varðar óþægilegasta einkennið (ITT, LOCF)

Rannsókn	Þurrkur			Sársauki við samfarir		
	60 mg OSP	Lyfleysa	p-gildi (P)	60 mg OSP	Lyfleysa	p-gildi (P)
Rannsókn 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Rannsókn 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Á töflu 3 má sjá það hundraðshlutfall einstaklinga sem tilkynnti um breytingu á óþægilegasta einkenni í 12. viku.

„Framför“ var skilgreind sem lækkun á stigi vægis um 1 stig eða meira.

„Bati“ var skilgreindur sem engin eða aðeins væg einkenni í 12. viku.

„Veruleg framför“ átti aðeins við um sjúklinga sem voru með í meðallagi alvarlegt eða alvarlegt óþægilegasta einkenni við grunnildi sem breyttist úr alvarlegu í vægt eða í meðallagi alvarlegt eða alvarlegt í ekkert.

Tafla 3. Hundraðshlutfall sjúklinga með framför, bata eða verulega framför óþægilegasta einkennis eftir 12 vikur á ospemífeni samanborið við lyfleysu (ITT, LOCF)

	Framför		Bati		Veruleg framför	
	60 mg OSP	Lyfleysa	60 mg OSP	Lyfleysa	60 mg OSP	Lyfleysa
Rannsókn 1 5-50310 Þurrkur	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
	P=0,0101		P=0,0140		P=0,0172	
Rannsókn 1 5-50821 Þurrkur	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
	P=0,7134		P=0,1380		P=0,0385	
Rannsókn 1 5-50310 Sársauki við samfarir	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
	P=0,0255		P=0,0205		P=0,0799	
Rannsókn 1 5-50821 Sársauki við samfarir	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
	P=0,0000		P=0,0001		P=0,0006	

Framför virtist vera frá grunnlínu fram í 4. viku í báðum rannsóknum hvað varðar óþægilegasta einkenni með ospemífeni miðað við lyfleysu, en munurinn var þó ekki tölfræðilega marktækur.

Klínískt öryggi

Í klínískum rannsóknum á ospemífeni með samanburði við lyfleysu í heild var tíðni segamyndunar í djúpum bláðum sem nam u.þ.b. 3,65 tilvikum á 1.000 sjúklingaár með 60 mg ospemífeni (95% öryggisbil sem nemur 0,44 til 13,19) samanborið við 3,66 tilvik á 1.000 sjúklingaár með lyfleysu (95% öryggisbil sem nemur 0,09 til 20,41; hlutfallsleg áhætta er 1,0).

Öryggi hvað varðar legslímu hjá konum var metið í upphafi og eftir 12 vikur í 12 vikna 3. stigs rannsóknunum tveimur (rannsókn 15-50310 og 15-50821: ospemífen, n=302; lyfleysa, n= 301). Hjá einstaklingum sem luku framhaldsrannsókn í rannsókn 15-50310 (ospemífen, n=41; lyfleysa, n= 18) og einstaklingum í langíma 52 vikna öryggisrannsókninni (rannsókn 15-50718: ospemífen, n=276; lyfleysa, n=46) var öryggi hvað varðar legslímu metið með vefsýni úr legslímu í upphafi og eftir 12 mánuði. Alls voru vefsýni fengin hjá 317 einstaklingum sem fengu ospemífen og 64 einstaklingum sem fengu lyfleysu í upphafi og í 52. viku. Ekki var tilkynnt um nein tilvik ofvaxtar legslímhúðar á þessum tímapunktum.

Einn einstaklingur (0,3%) fékk ofvöxt legslímhúðar í hópnum sem fékk ospemífen (einfaldlega ofvöxtur án afbrigðileika) 88 dögum eftir síðasta skammt af rannsóknarlyfinu. Engir einstaklingar í hvorugum hópnum fengu legbolsskrabbamein eða brjóstakrabbamein meðan á rannsóknunum stóð. Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu í heild var enginn marktækur munur á aukaverkunum tengdum brjóstum, á ospemífen hópnum og lyfleysu hópnum. Nýgengi niðurstaðna, sem voru óeðlilegar en ekki klínískt marktækar, eftir þreifun brjósta og brjóstamyndatökur minnkaði hjá hópnum sem fékk ospemífen 60 mg meðan á 1 árs rannsókninni stóð (Rannsókn 15-50718) úr 1,6% í 0,6% og úr 11,8% í 8,1%, í þessari röð. Aftur á móti fjölgaði frávikum sem ekki höfðu klíníska þýðingu á brjóstamyndatöku hjá þýðinu sem fékk lyfleysu úr 6,5% í 8,3%. Engin frávik fundust við þreifingu brjósta í lyfleysuhópnum við grunnigildi eða lok meðferðar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ospemífeni hjá öllum undirhópnum barna við rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ospemífen frásogast hratt eftir inntöku með T_{max} gildi sem nemur u.þ.b. 3 - 4 klst. eftir skömmtun á mettan maga. Heildaraðgengi ospemífens hefur ekki verið staðfest. Meðal ospemífen C_{max} og AUC_{0-24hr} gildi voru 785 ng/ml og 5.448 ng•klst./ml, í þessari röð, eftir endurtekna skammta með 60 mg af ospemífeni einu sinni á dag á mettan maga.

Þegar ospemífen er gefið með fituríkri máltíð eru C_{max} og AUC gildin 2,5-falt og 1,9-falt hærri, í þessari röð, með lægri breytileika í hlutfalli við ástand á fastandi maga. Fitusnað máltíð olli u.þ.b. tvöfaldri aukningu á útsetningu fyrir ospemífeni og fiturík máltíð olli u.þ.b. þrefaldri aukningu á útsetningu fyrir ospemífeni í tveimur rannsóknnum á áhrifum matar með töfluformi sem var öðruvísi en markaðsetta útgáfan. Ráðlagt er að taka ospemífen með mat á sama tíma á hverjum degi.

Dreifing

Ospemífen og 4-hýdroxýospemífen bindast verulega (bæði >99%) prótínum í sermi. Plasma/blóðfrumu skipting (plasma/blood cell partitioning) [^{14}C]-ospemífens (< 3%) og [^{14}C]-4-hýdroxýospemífens (< 2%) er lág. Dreifingarrúmmálið er 448 l.

Umbrot

Ospemífen og helsta umbrotsefni þess, 4-hýdroxýospemífen, umbrotna fyrir tilstilli ýmissa umbrotsferla, og eru helstu ensímin sem koma við sögu UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 og UGT1A8, CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19. Megin umbrotsefnið, 4-hýdroxýospemífen, reyndist gangast undir brotthvarf sem takmarkaðist af myndunarhraða (með svipað $t_{1/2}$ og móðurefnið) í rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum. Helsti geislavirki hlutinn bæði í blóðvökva og hægðum var ospemífen og megin umbrotsefnið 4-hýdroxýospemífen. Ospemífen og 4-hýdroxýospemífen voru u.þ.b. 20% og 14% heildar geislavirkni í sermi, í þessari röð. Heildar úthreinsun líkamans er 9,16 l/klst. samkvæmt þýðisnálgun.

In vitro sýndu ospemífen og 4-hýdroxýospemífen ekki hamlandi eða örvandi áhrif á virkni CYP450 ensíma við klínískt marktækan styrk. *In vitro* hömluðu ospemífen og 4-hýdroxýospemífen glúkúróníðtengingu fyrir tilstilli UGT1A3 og UGT1A9 við klínískt marktækan styrk. Í *in vitro* rannsóknnum er ospemífen veikur hemill CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 og CYP2D6. Auk þess hafa *in vitro* rannsóknir sýnt að ospemífen er veikur örvi CYP2B6 og CYP3A4. Í *in vitro* rannsóknnum hömluðu ospemífen og 4-hýdroxýospemífen ekki P-glýkóprótíni (P-gp), viðnámsprótíni brjóstakrabbameins (BCRP), pólýpeptíð flutningsprótíni fyrir lífrænar anjónir (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, flutningsprótíni fyrir lífrænar anjónir (OAT)1, OAT3 eða flutningsprótínum fyrir útdælingu gallsalta (BSEP) við klínískt marktækan styrk. Ekki er þekkt hvort ospemífen er hvarfefni BCRP í þörmum. Því skal gæta varúðar ef ospemífen er gefið ásamt BCRP hemli.

Brotthvarf

Helmingunartími ospemífens hjá konum eftir tíðahvörf er u.þ.b. 25 klst. Eftir inntöku [3H]-ospemífens á fastandi maga skildist u.þ.b. 75% og 7% af skammtinum út með hægðum og þvagi í þessari röð. Innan við 0,2% af skammti ospemífens skildust óbreytt út með þvagi. Eftir gjöf staks 60 mg skammts af ospemífeni til inntöku eftir fæðuinntöku skildist 17,9% út með hægðum sem ospemífen, 10,0% sem 4-hýdroxýospemífen og 1,4% sem 4'-hýdroxýospemífen. Ekki er þekkt hvernig það sem eftir verður skilst út en líklegt er að myndun glúkúróníð-umbrotsefna hafi með það að gera.

Línulegt/ólínulegt samband

Ospemífen sýnir línulegt lyfjahvörf á mettan maga á skammtabilinu 60 mg til 240 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur

Ekki varð vart við marktækan mun á lyfjahvörfum ospemífens á aldursbilinu sem rannsakað var (40-80 ára). Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Lyfjavarfarannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar með ospemífeni hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun óbreytt virks efnis um nýru er minni háttar brotthvarfsleið, en innan við 0,2% af skammti ospemífens skilst út með þvagi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi jókst útsetning fyrir ospemífeni um u.þ.b. 20% samanborið við heilbrigða einstaklinga. Ekki varð vart við neinn klínískt mikilvægan mun á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Þessi munur er ekki talinn hafa klíníska þýðingu og engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ospemífen umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahvörf ospemífens verða aðeins fyrir vægum áhrifum af vægt eða í meðallagi skertri lifrastarfsemi (Child Pugh stig 5-9) samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópum. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi var útsetningin fyrir ospemífeni og 4-hýdroxýospemífeni u.þ.b. 30% og 70% hærri. Þessar breytingar á lyfjahvörfum ospemífens vegna í meðallagi skertar lifrastarfsemi eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu hvað varðar breytileika lyfjavarfa ospemífens. Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Lyfjahvörf ospemífens hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh Class stig >9).

Kyn

Senshio er aðeins ætlað til notkunar handa konum eftir tíðahvörf.

Kynþáttur

Lyfjavarfalegur munur milli kynþátta var rannsakaður hjá 1.091 konum eftir tíðahvörf, þar með talið 93,1% hvítum, 3,9% svörtum, 1,8% af asískum uppruna og 1,1% af öðrum uppruna, í rannsóknum á rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum. Það var enginn greinilegur munur á styrk ospemífens í blóðvökva meðal þessara hópa; hins vegar er ekki hægt að útiloka áhrif kynþátta algjörlega.

Einstaklingar með léleg CYP2C9 umbrot

Bæði CYP2C9 og CYP3A4 taka þátt í umbrotum ospemífens. Samhliða lyfjagjöf með ketókónasóli, sem er öflugur CYP3A4 hemill, jók AUC gildi ospemífens 1,4-falt. Hjá einstaklingum með léleg CYP2C9 umbrot er hugsanlegt að samhliða lyfjagjöf CYP3A4 hemla auki almennan styrk ospemífens enn frekar. Því ber að forðast samhliða lyfjagjöf ospemífens og öflugra/í meðallagi öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum sem vitað er til eða grunur leikur á um að séu með léleg CYP2C9 umbrot byggt á arfgerð eða fyrri sögu/reynslu hvað varðar önnur CYP2C9 hvarfefni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá mús, rottum, hundum og öpum (cynomolgus monkey) voru helstu marklíffæri eituvækkana eggjastokkar, leg og lifur. Breytingar tengdar ospemífeni voru meðal annars blóðrur á eggjastokkum, rýrnun stoðvefs legslímu og ofvöxtur/vefjaukning í legslímu, sem er í samræmi við lyfjafræðilega virkni ospemífens hjá heilbrigðu dýri með eðlilega líkamsstarfsemi. Í lifrinni kom fram ofvöxtur lifrarsfrumna eða aukin uppsöfnun glycogens, aukning alanín amínótransferasa (ALT) og alkalín fosfatasa (ALP). Á heildina litið gefa þessar niðurstöður til kynna örvun CYP ísóensíma og litið er á þær sem aðlögunarsvörun án nokkurra vefjameinafræðilegra merkja um lifrarskaða. Ekki komu fram neinar breytingar á lífefnafræðilegum breytum í blóði, á borð við ALT eða ALP, hjá konum eftir tíðahvörf sem voru meðhöndlaðar með ospemífeni í klínískum rannsóknum. Í heild er litið á þær lifrabreytingar sem komu fram hjá

tilraunadýrum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem aðlögunarbreytingar vegna ensímaörvunar og vegna skorts á klínískum merkjum er ólíklegt að þær ógni öryggi manna.

Ospemífen olli ekki stökkbreytingum eða litningabrenslun þegar það var metið í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* próflotum.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá kvenkyns músum olli ospemífen meðferðartengdri aukningu á æxlum í nýrnahettum og eggjastokkum. Almenn útsetning (AUC) við þessa skammta var sem nam 2,1, 4,0 og 4,7 sinnum AUC gildum hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 60 mg/dag. Í nýrnahettum varð vart við aukna tíðni æxla undir frumuhýði í nýrnahettum og í nýrnahettuberki hjá dýrum sem fengu stóra skammta. Í eggjastokkum fjölgaði strómaæxlum í kynstrengjum, píplustrómaæxlum, kornfrumuæxlum og gulbúsæxlum hjá öllum meðferðarhópum.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum var skráð greinileg aukning á að mestu góðkynja æxlum í hóstarkirtli við alla skammta af ospemífeni. Þessi áhrif stöfuðu líklega af and-estrógen áhrifum ospemífens í þessum markvef, sem drógu úr líkamlegu innskriðsferli (rýrnun) í hóstarkirtli af völdum estrógena sem hefst við kynþroskaaldur. Hvað varðar lifur var skráð fjölgun lifrarfrumuæxla við alla skammta af ospemífeni. Almenn útsetning (AUC) við gefna skammta var sem nam 0,3, 1,0 og 1,2 sinnum AUC gildum hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 60 mg/dag.

Á heildina litið er talið að myndun æxla í þessum rannsóknum stafi af verkunarháttum hormóna sem eiga sérstaklega við hjá nagdýrum sem fá meðferð meðan á frjósemissskeiði standur; Ólíklegt er að þessar niðurstöður hafi klíníska þýðingu fyrir konur eftir tíðahvörf.

Ospemífen hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum. Í tveggja kynslóða frjósemisrannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu olli ospemífen aukinni tíðni fósturláta eftir hreiðrun, fjölgun dauðra unga við fæðingu og auknu nýgengi dauðsfalla unga eftir fæðingu í F1 kynslóðinni. Hjá F0 móðurkynslóðinni varð vart við lengdan meðgöngutíma. Hins vegar var öll útsetning mun minni en tilætluð útsetning fyrir menn. Talið er að þau áhrif á frjósemi sem komu fram tengist virkni estrógenviðtaka fyrir ospemífen. Ekki voru framkvæmdar rannsóknir á frjósemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kísildíoxíðkvoða (E551)
Magnesíum sterat (E578)
Mannítól (E421)
Örkristallaður sellúlósi (E460)
Póvídón (E1201)
Förhleypt sterkja (maís)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)
Laktósaeinhýdrat
Títantvíoxíð (E171)
Tríasetín (E1518)
Makrógól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVdC-álþynnupakkning. Pakkningastærðir með 7, 28 eða 84 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.serlyfjaskra.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Senshio 60 mg filmuhúðaðar töflur
ospemífen

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg ospemífen.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/978/001 7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/978/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/978/003 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Senshio

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Senshio 60 mg töflur
ospemífen

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Shionogi

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Senshio 60 mg filmuhúðaðar töflur ospemífen

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Senshio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Senshio
3. Hvernig nota á Senshio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Senshio
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Senshio og við hverju það er notað

Senshio inniheldur virka efnið ospemífen. Ospemífen tilheyrir flokki lyfja sem ekki innihalda hormón og nefnast sértæk estrógenviðtakatempandi lyf (SERM, *Selective Estrogen Receptor Modulators*).

Senshio er notað til að meðhöndla konur með í meðallagi alvarleg eða alvarleg einkenni í leggöngum og utan þeirra eftir tíðahvörf, svo sem kláða, þurrk, sviða og sársauka við kynmök (sársauki við samfarir). Þetta nefnist rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum. Þetta stafar af því að magn kvenhormónsins estrógens minnkar í líkamanum. Þegar þetta gerist geta veggir legganga þynnst. Þetta gerist á náttúrulegan hátt eftir tíðahvörf.

Senshio virkar á svipaðan hátt og tiltekin jákvæð áhrif estrógens, á þann hátt að það hjálpar til við að bæta þessi einkenni og undirliggjandi orsakir rýrnunar slímhúðar í sköpum og leggöngum.

2. Áður en byrjað er að nota Senshio

Ekki má nota Senshio

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ospemífeni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið blóðtappa í æð (segamyndun), til dæmis í fótleggjum (segamyndun í djúpum bláæðum), lungum (lungnasegarek) eða augum (segamyndun í sjónu).
- Ef þú færð óútskýrða blæðingu frá leggöngum.
- Ef lækinn telur að þú sért með brjóstakrabbamein eða ef þú ert í meðferð við brjóstakrabbameini.
- Ef lækinn telur að þú gætir haft eða sért í meðferð við krabbameini sem er næmt fyrir estrógenum, svo sem krabbameini í legi.
- Ef þú ert með óeðlilega mikla þykknun slímhúðar í legi, svo sem vefjaraukningu í legslímu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir að notkun Senshio er hafin skaltu fara reglulega í skoðun til læknisins (að minnsta kosti einu sinni á ári). Við þessar skoðanir skaltu ræða við lækinn um ávinning og áhættu af því að halda áfram notkun Senshio.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Senshio er notað ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig.

- Náinn ættingi þinn hefur fengið blóðtappa í fótlegg, lunga eða annað líffæri.
- Þú ert í verulegri ofþyngd (BMI >30 kg/m²).
- Þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm sem nefnist rauðir úlfar.
- Þú hefur fengið slag (heilablóðfall), eða ef lækinn hefur sagt þér að þú sért í mikilli hættu á slíku.
- Þú þjáist af einhverjum öðrum kvensjúkdómi en rýrnun slímhúðar í sköpum og leggöngum.
- Þú hefur fengið brjóstakrabbamein.

Meðan á töku Senshio stendur

- Ef þú getur ekki gengið í lengri tíma að situr lengi í sömu stöðu vegna stórrar aðgerðar, áverka eða sjúkdóms kann það að koma í veg fyrir gott blóðflæði og getur tímabundið aukið hættuna á blóðtappa. Því skaltu ræða tafarlaust við lækinn. Það getur verið að lækinn mæli með því að meðferð sé hætt í minnst 4 til 6 vikur fyrir stóra aðgerð eða við langa rúmlegu, t.d. áverka eða sjúkdóm. Hefja má meðferð með Senshio um leið og þú ferð að hreyfa þig aftur og í samráði við lækinn.
- Ef blæðing verður frá leggöngum meðan á töku Senshio stendur eða stuttu eftir að henni lýkur, **skaltu ræða við lækinn.**
- Ef merki um blóðtappa, svo sem sársaukafullan þrota og roða á fótleggjum, skyndilegan verk fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar eða slag koma fyrir meðan á töku Senshio stendur, **skaltu hætta töku Senshio og fara tafarlaust til læknis.**

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum eða unglingum þetta lyf. Þetta lyf er aðeins ætlað konum eftir tíðahvörf.

Notkun annarra lyfja samhliða Senshio

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Senshio með einhverjum af þessum lyfjum

- Estrógen
- Eitthvert lyfja í flokki sem kallast sértækir östrógen viðtækjablokkar svo sem tamoxifen, toremifen, bazedoxifen og raloxifen.

Ráðgastu við lækni þinn áður en þú tekur Senshio ásamt:

- Flúkónasól (lyf til inntöku sem ætlað er til að meðhöndla sveppasýkingar) þar sem það kann að auka magn ospemífens í blóðinu. Lækinn kann að íhuga að hætta meðferð með Senshio meðan þú tekur flúkónasól.
- Eitthvert af eftirfarandi lyfjum, en það kann að draga úr áhrifum Senshio:
 - Rifampicín og rifabútín sem oft eru notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla.
 - Karbamasepín og fenýtóín sem eru notuð til að meðhöndla krampa/flog (krampaleysandi lyf).
 - Jóhannesarjurt, jurtalyf sem er stundum notað til að meðhöndla þunglyndi.
 - Orlistat sem stundum er notað til að meðhöndla offitu.
- Eitthvert af eftirfarandi lyfjum þar sem styrkur þeirra kann að aukast meðan á töku Senshio stendur:
 - Metformín sem er notað til að meðhöndla sykursýki af gerð II.
 - Aciklóvír sem er notað til að meðhöndla frunsur og herpes á kynfærum.

- Gancíklóvír sem er notað til að meðhöndla sýkingar af völdum veiru sem nefnist stórfrumuveira.
- Oxalíplátín, sem er krabbameinslyf við langt gengnu krabbameini (með meinvörpum) í digurgirni (ristli) eða bakrauf (endaþarmi).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Senshio er aðeins til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf. Konur sem eru þungaðar, geta enn eignast börn eða eru með barn á brjósti mega ekki taka það. Þetta er vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Senshio á meðgöngu, hjá konum fyrir tíðahvörf eða hjá konum með barn á brjósti.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan á töku Senshio stendur; Meðferð skal stöðva tafarlaust.

Akstur og notkun véla

Senshio hefur engin eða mjög lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Senshio inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Senshio inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Senshio

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla til inntöku á sama tíma á hverjum degi. Senshio skal taka með mat. Gleypa skal töfluna í heilu lagi með mat.

Senshio þarf að taka á hverjum degi eins lengi og lækinn mælir fyrir um.

Sjúklingar með lifrarsjúkdóm

Ekki er mælt með notkun lyfsins ef þú ert með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Ef tekinn er stærri skammtur Senshio en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Ef gleymist að taka Senshio

Ef gleymist að taka töflu skaltu taka töfluna sem gleymdist (með mat) um leið og þú manst eftir því samdægurs. Ekki á að taka tvær töflur á einum degi til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Senshio

Þú hlýtur ekki ávinning af áhrifum Senshio ef þú hættir notkun þess án þess að tala við lækinn. Lækinn mun útskýra fyrir þér áhrifin af því að hætta meðferðinni og mun einnig ræða aðra hugsanlega meðferðarmöguleika við þig.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýking í kynfærum af völdum sveppa (þruska)

- Hitakóf (þ. á m. óhófleg svitamyndun)
- Vöðvakrampar
- Útferð frá leggöngum eða kynfærum
- Útbrot
- Höfuðverkur
- Blæðing frá leggöngum

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þykknun slímhúðar í legi (legslímu) samkvæmt ómskoðun (þykknun legslímu).
- Ofnæmisviðbrögð. Einkenni um ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið útbrot, kláði í húð, upphleyp og rauð húðsvæði (ofsakláði), þroti í tungu og hálsi sem geta valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Senshio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Senshio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ospemífen. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg ospemífen.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Kísildíoxíðkvoða (E551), Magnesíum sterat (E578), mannítól (E421), örkristallaður sellúlósi (E460), póvídón (E1201), forhleypt sterkja (maís), natríumsterkjuglýkólat (gerð A) (sjá kafla 2 „Senshio inniheldur natríum“).
 - Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Senshio inniheldur laktósa“), títantvíoxíð (E171), tríasetín (E1518), pólýetýlen glýkól (E1521).

Lýsing á útliti Senshio og pakkningastærðir

Senshio 60 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru sporöskjulagaðar tvíkúptar, hvítar eða beinhvítar, filmuhúðaðar töflur (u.þ.b. 12, mm langar og 6, 45 mm breiðar) greypar með „60“ á annarri hliðinni.

Þeim er pakkað í þynnupakkningar og fást í pakkningastærðum með 7, 28 eða 84 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

Framleiðandi
Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Tηλ:
+ 31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.serlyfjaskra.is).