

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Senshio 60 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg ospemifen.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,82 mg laktose som monohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ovale bikonvekse, hvite til off-white, filmdrasjerte tabletter med målene 12 mm x 6,45 mm, preget med "60" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Senshio er indisert til behandling av moderat til alvorlig symptomatisk vulvar og vaginal atrofi (VVA) hos postmenopausale kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er én 60 mg tablett én gang daglig med mat tatt til samme tid hver dag.

Dersom pasienten går glipp av en dose, skal den tas med mat så snart pasienten kommer på det. En dobbelt dose skal ikke tas på samme dag.

Spesielle populasjoner

Eldre (>65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ospemifen har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Senshio er derfor ikke anbefalt for bruk hos slike pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke ospemifen i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen behandling av moderat til alvorlig symptomatisk VVA hos postmenopausale kvinner.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Én tablett skal svelges hel én gang daglig med mat, og skal tas til samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv eller tidligere gjennomgått venøs tromboemboli (VTE-er), inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

Vaginal blødning av ukjent etiologi.

Pasienter med mistenkt brystkreft eller pasienter som gjennomgår aktiv behandling (inkludert adjuvant terapi) for brystkreft (se pkt. 4.4).

Mistenkt eller aktiv kjønnsormonavhengig malignitet (f.eks. endometriekreft).

Pasienter med tegn eller symptomer på endometrihyperplasi; sikkerheten i denne pasientgruppen er ikke undersøkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling av vulvar og vaginal atrofi skal ospemifen bare initieres for symptomer som kan ha negativ innvirkning på livskvalitet, f.eks. dyspareuni og vaginal tørrhet. I alle tilfeller må risikoene og fordelene vurderes nøye minst årlig og tatt i betraktning andre menopausale symptomer, effekter på uterin- og brystvev, tromboemboliske og cerebrovaskulære risikoer. Behandling med ospemifen skal fortsette bare så lenge fordelene veier opp for risikoene.

Endometrielle funn

I kliniske studier ble det observert en gjennomsnittlig økning på 0,8 mm i endometriell tykkelse etter 12 måneder (evaluert med protokollspesifisert ultrasonografi) og det var ingen økning i vaginal blødning eller spotting i gruppen behandlet med ospemifen sammenlignet med placebogruppen. Dersom blødning eller spotting forekommer under behandling, eller fortsetter etter at behandlingen er avsluttet, må dette alltid undersøkes, for eksempel ved endometriell biopsi, for å ekskludere endometriell malignitet. Forekomsten av endometriell hyperplasi var 0,3 % (1 tilfelle av 317 biopsier) etter 1 år med behandling med en øvre 95 % konfidensgrense på 1,74 % (se pkt. 5.1). Benigne endometriepolypper ble rapportert hos 0,4 % av postmenopausale kvinner som fikk ospemifen i opptil 1 år, sammenlignet med 0,2 % av kvinnene som fikk placebo.

Venøse tromboemboliske hendelser (VTE-er)

Risikoen for VTE (dyp venetrombose eller lungeemboli) økes med andre selektive østrogenreseptormodulatorer (SERM). Risikoen for VTE assosiert med ospemifen kan ikke utelukkes. Generelt anerkjente risikofaktorer for VTE omfatter høy alder, familiehistorikk, alvorlig fedme (BMI > 30 kg/m²) og systemisk lupus erythematosus (SLE). Risikoen for VTE øker midlertidig ved langvarig immobilisering, alvorlig traume eller omfattende kirurgi. Ospemifen bør seponeres minst 4 til 6 uker før og under langvarig immobilisering (f.eks. post-kirurgisk rekonvalesens, langvarig sengeleie). Behandling bør ikke gjenopptas før pasienten er mobilisert.

Dersom VTE utvikles etter behandlingsstart, bør behandlingen seponeres. Pasientene skal rådes til å kontakte lege umiddelbart dersom de opplever et potensielt symptom på tromboembolisme (f.eks. smertefull opphovning i et bein, plutselige brystmerter, dyspné).

Cerebrovaskulære hendelser

Risikoen for cerebrovaskulære hendelser økes muligens med andre SERM-er. Risikoen for cerebrovaskulære hendelser assosiert med ospemifen kan ikke utelukkes. Dette bør vurderes når ospemifen foreskrives til postmenopausale kvinner med slag i anamnesen eller andre signifikante risikofaktorer for slag.

Andre allerede eksisterende gynekologiske patologier enn tegn på vaginal atrofi

Det er begrenset med klinisk data for bruk av ospemifen hos pasienter med andre gynekologiske tilstander. Det anbefales at ytterligere patologier undersøkes og behandles etter behov før initiering av ospemifen.

Brystkreft

Ospemifen har ikke blitt studert formelt hos kvinner som har hatt brystkreft tidligere. Det finnes ingen data for samtidig bruk med legemidler brukt i behandling av tidlig eller fremskreden brystkreft. Ospemifen må derfor bare brukes for behandling av VVA etter at behandlingen av brystkreft, inkludert adjuvant terapi, er fullført.

Hetetokter

Ospemifen kan øke forekomsten av hetetokter og er ikke effektiv i reduksjon av hetetokter assosiert med østrogenmangel. Hos noen asymptomatiske pasienter kan hetetokter forekomme ved starten av behandlingen. Omkring 1 % av forsøkspersonene som seponerte behandlingen i det kliniske programmet i fase 2/3 gjorde det på grunn av hetetokter.

Samtidig administrering med flukonazol

Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av ospemifen med flukonazol (se pkt. 4.5). Om nødvendig bør ospemifen seponeres så lenge behandlingen med flukonazol pågår, på grunn av nedsatt toleranse.

Laktoseinnhold

Senshio inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Senshio inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på ospemifen

Flukonazol, en hemmer av moderat CYP3A / moderat CYP2C9 / sterk CYP2C19, økte AUC for ospemifen 2,7 ganger. Disse resultatene antyder at samtidig administrering av ospemifen med et legemiddel som hemmer aktiviteten av både CYP3A4 og CYP2C9 (f.eks. flukonazol) kan forventes å øke eksponeringen for ospemifen på en lignende måte. Derfor er det anbefalt å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av ospemifen og flukonazol. I tilfelle nedsatt toleranse av ospemifen skal denne seponeres så lenge behandlingen med flukonazol pågår.

Ketokonazol, en kraftig hemmer av CYP3A og moderat P-glykoproteinhemmer, økte AUC for ospemifen 1,4 ganger. Denne økningen er ikke ansett som klinisk signifikant på grunn av den naturlige farmakokinetiske variabiliteten til ospemifen. Det er derfor ingen grunn til å forvente at kraftige

hemmere av CYP3A4 vil forårsake en klinisk relevant endring i eksponeringen for ospemifen. Samtidig administrering av Senshio med kraftige/moderate hemmere av CYP3A4 bør unngås hos pasienter som er kjente eller mistenkte langsomme omsettere av CYP2C9, basert på genotyping eller tidligere historie/erfaring med andre CYP2C9-substrater.

Rifampicin, en kraftig enzyminduktor av CYP3A/CYP2C9, reduserte AUC for ospemifen med 58 %. Derfor er det forventet at samtidig administrering av ospemifen med kraftige enzyminduktorer som karbamazepin, fenytoin, johannesurt og rifabutin reduserer eksponeringen for ospemifen, noe som kan redusere den kliniske effekten.

Hemming av UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 eller UGT1A8 kan potensielt påvirke glukuronidering av ospemifen og/eller 4-hydroksoypemifen.

Hos friske forsøkspersoner er ikke absorpsjonen av ospemifen påvirket av samtidig administrering av oral omeprazol, et legemiddel som øker gastrisk pH.

Effekter av ospemifen på andre legemidler

Interaksjonsstudier ble utført med probesubstrater for CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, og CYP3A4 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion). Ospemifen forårsaket ikke en klinisk relevant endring i eksponeringen for substratene, noe som antyder at ospemifen ikke påvirker disse enzymaktivitetene *in-vivo* i et klinisk signifikant omfang.

Ospemifen og dens hovedmetabolitt, 4-hydroksoypemifen, hemmet organisk kationtransportør (OCT)1 *in-vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Derfor kan ospemifen øke konsentrasjonen av legemidler som er substrater av OCT1 (f.eks. metformin, aciklovir, ganciklovir og oxaliplatin).

In vitro hemmet ospemifen og 4-hydroksoypemifen glukuronidering hovedsakelig via UGT1A3 og UGT1A9 i klinisk relevante konsentrasjoner. Farmakokinetikken til legemidler som i hovedsak metaboliseres av UGT1A3 og UGT1A9 kan påvirkes når den administreres samtidig med ospemifen, og det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering.

Sikkerheten ved bruk av ospemifen samtidig med østrogener eller andre SERM-er, som tamoxifen, toremifen, bazedoksifen og raloksifen er ikke studert og samtidig bruk er ikke anbefalt.

På grunn av den lipofile naturen og absorpsjonsegenskapene kan ikke en interaksjon mellom ospemifen og legemidler som orlistat utelukkes. Derfor må anbefales det å utvise forsiktighet når ospemifen kombineres med orlistat. Det bør utføres en klinisk overvåking av en reduksjon i effekten til ospemifen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Senshio er kun til bruk av postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner. Dersom graviditet forekommer under behandling med ospemifen, må ospemifen seponeres umiddelbart. Det er ingen data på bruk av ospemifen hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Amming

Senshio er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Ospemifen er ikke indisert til fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Senshio har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hetetokter (7,5 %).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger er oppført nedenfor etter MedDRAs organklassesystem med foretrukne termer og etter frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger		
MedDRA-database for organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vulvovaginal candidiasis/soppinfeksjoner	-
Forstyrrelser i immunsystemet	-	Legemiddeloverfølsomhet ^b , overfølsomhet ^b , hoven tunge
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Karsykdommer	Hetetokter	-
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (inkluderer erytematøst utslett, generalisert utslett)	Pruritus, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	-
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal utflod, genital utflod, vaginal blødning	Endometriell hypertrofi ^a (sonografisk endometriell tykkelse)

^a Endometriell hypertrofi er en MedDRA ordbokbetegnelse som representerer sonografiske funn av endometriell tykkelse.

^b Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert bivirkninger oppført under hud- og underhudssykdommer, hoven tunge, faryngalt ødem og tilsnøring av halsen ble rapportert.

^c Frekvensen av hodepine rapportert i tabellen er beregnet fra de kliniske fase 2/3-studiene, hvor frekvensen var sammenlignbar i gruppene med 60 mg ospemifen (5,4 %) og placebo (5,9 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ospemifen har blitt administrert til forsøkspersoner i enkeltdoser på opptil 800 mg daglig og i gjentatte doser på opptil 240 mg/daglig i 7 dager og opptil 200 mg/daglig i 12 uker. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for ospemifen. Ved overdosering må generelle støttetiltak iverksettes basert på pasientens tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, selektive østrogenreseptormodulatorer; ATC-kode: G03XC05.

Farmakodynamiske effekter

Redusert østrogennivå som forekommer etter overgangsalderen, fører til VVA, kjennetegnet av redusert modning av vaginale epitelceller, en progressiv reduksjon i vaskulariteten i vaginale vev og redusert lubrikasjon. Glykogeninnholdet i vaginale epitelceller reduseres også, noe som fører til redusert kolonisering av laktobasiller og økt vaginal pH. Disse endringene fører til kliniske tegn som inkluderer vaginal tørrhet, rødhet, petekkier, blekhet og skjørhet i slimhinnen. I tillegg kan disse endringene føre til kroniske symptomer forbundet med VVA, hvor de vanligste er vaginal tørrhet og dyspareuni.

Ospemifens biologiske virkemåter medieres ved binding av ospemifen og dets hovedmetabolitt til østrogenreseptorer. Metabolittens relative bidrag til den farmakologiske effekten er estimert til å være cirka 40 %. Denne bindingen fører til aktivering av enkelte østrogenbaner (agonisme) og blokkering av andre østrogenbaner (antagonisme). Den biologiske aktivitetsprofilen hos mennesker er hovedsakelig på grunn av modersubstansen.

Ikke-kliniske funn viser at ospemifen og dets hovedmetabolitt har en østrogenlignende effekt i vagina som øker cellemodning og evnen til slimutskillelse fra det vaginale epitelet. I brystkjertelen har de hovedsakelig en østrogenantagonistisk effekt. Ospemifen har en agonistlignende aktivitet i knokler. I livmoren har ospemifen og dets hovedmetabolitt svake delvis agonistiske/antagonistiske effekter. Disse ikke-kliniske funnene stemmer overens med funn fra kliniske studier hvor ospemifen demonstrerte fordeler på vaginal fysiologi uten åpenbare østrogenlignende effekter på brystvev (se underpunktet Klinisk sikkerhet).

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten av ospemifen ble hovedsakelig fastslått fra to multisenter, placebokontrollerte studier av 12 ukers varighet (studie 1 og 2) og en langvarig sikkerhetsstudie av 52 ukers varighet (studie 3) med postmenopausale pasienter med VVA. I disse studiene fikk totalt 1 102 forsøkspersoner 60 mg ospemifen og 787 forsøkspersoner fikk placebo. I de to 12 ukers studiene (studie 1 og 2) fikk 739 pasienter ospemifen og 724 pasienter fikk placebo. Alle pasientene fikk ikke-hormonelt vaginalt glidemiddel for bruk etter behov. Derfor kom effektene fra effektendepunktene i behandlingsgruppen med ospemifen i tillegg til de som ble oppnådd med glidemiddelet alene. Studiepopulasjonen bestod av generelt friske postmenopausale kvinner mellom 41 og 80 år (gjennomsnittsalder = 59 år), som ved baseline hadde $\leq 5,0$ % overfladiske celler i vaginalt utstryk, en vaginal pH på $> 5,0$ og med minst ett moderat eller alvorlig VVA-symptom, hvor pasientene måtte velge det mest plagsomme symptomet (MPS). Endring fra baseline ble vurdert for fire ko-primære endepunkter: prosentandel parabasale celler og overfladiske celler i vaginalt utstryk, vaginal pH og MPS av VVA (tørrhet eller dyspareuni).

Langtidsstudien (studie 3) var en 52 ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert sikkerhets- og effektstudie av 426 postmenopausale kvinner med intakt livmor. Av de 426 forsøkspersonene som var innmeldt i studien, ble 363 (85,2 %) forsøkspersoner randomisert til orale doser én gang per dag med ospemifen 60 mg og 63 (14,8 %) ble randomisert til placebo. Gjennomsnittsalderen til deltakerne var 61,7 år i ospemifen 60 mg-gruppen og 62,9 år i placebogruppen.

Klinisk effekt

Fysiologiske responser (objektiv målestokk)

Ospemifen (OSP) forbedret postmenopausale fysiologiske endringer. I to separate 12 ukers nøkkelstudier (studie 1 og 2) ble ospemifen assosiert med en statistisk signifikant gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i prosentandelen parabasale celler og vaginal pH og en statistisk signifikant

gjennomsnittlig økning fra baseline i prosentandelen overfladiske celler, sammenlignet med placebo ($P < 0,001$ for hver parameter) ved uke 4 og 12. Denne forbedringen i objektiv målestokk (overfladiske og parabasale celler og pH) ble opprettholdt hos kvinner behandlet med ospemifen i en langtidsstudie på opptil 52 uker. Effektomfanget var lignende i alle tre studiene.

Symptomer (subjektiv målestokk)

Det mest plagsomme symptomet (MPS) ble evaluert ved baseline, 4 og 12 uker med alvorlighetsgraden klassifisert som følgende: Ingen = 0, Mild = 1, Moderat = 2, Alvorlig = 3. Tabell 1 viser den gjennomsnittlige endringen i alvorlighetsgrad i MPS etter 12 uker med den assosierte statistiske testingen av forskjellen kontra placebo for studiene 1 og 2.

Tabell 1. Primær effektanalyse – endring fra baseline til uke 12 for mest plagsomme symptom (ITT, LOCF)

Studie	Tørrhet			Dyspareuni		
	60 mg OSP	Placebo	p-verdi	60 mg OSP	Placebo	p-verdi
Studie 1	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Studie 2	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Tabell 2 viser prosentandelen av forsøkspersoner som rapporterte en endring i MPS ved uke 12.

"Forbedring" ble definert som en reduksjon i alvorlighetsgraden på 1 eller mer.

"Lindring" ble definert som ingen eller kun milde symptomer ved uke 12.

"Betydelig forbedring" ble begrenset til pasienter som hadde moderat eller alvorlig MPS ved baseline, som ble endret fra alvorlig til mild eller alvorlig til moderat, eller ingen.

Tabell 2. Prosentandel av pasienter med forbedring, lindring eller betydelig forbedring av MPS etter 12 uker på ospemifen vs. placebo (ITT, LOCF)

	Forbedring		Lindring		Betydelig forbedring	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studie 1	74,6 %	57,7 %	66,1 %	49,0 %	42,4 %	26,9 %
Tørrhet	P = 0,0101		P = 0,0140		P = 0,0172	
Studie 2	70,6 %	68,2 %	61,9 %	53,2 %	46,3 %	34,3 %
Tørrhet	P = 0,7134		P = 0,1380		P = 0,0385	
Studie 1	68,3 %	54,1 %	57,5 %	41,8 %	40,8 %	29,5 %
Dyspareuni	P = 0,0255		P = 0,0205		P = 0,0799	
Studie 2	79,9 %	63,9 %	63,0 %	47,4 %	52,8 %	38,7 %
Dyspareuni	P = 0,0000		P = 0,0001		P = 0,0006	

Det ble observert en trend i begge studiene i forbedring av MPS fra baseline til uke 4 i favør av ospemifen sammenlignet med placebo, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant.

Klinisk sikkerhet

På tvers av alle de placebokontrollerte kliniske studiene av ospemifen forekom dyp venetrombose ved en frekvens på omkring 3,65 tilfeller per 1000 pasientår på 60 mg ospemifen (95 % konfidensintervall på 0,44 til 13,19) kontra 3,66 tilfeller per 1000 pasientår for placebo (95 % konfidensintervall på 0,09 til 20,41; relativ risiko er 1,0).

Endometriell sikkerhet hos kvinner ble evaluert ved baseline og uke 12 i de to 12 uker lange fase III-studiene (studie 1 og 2: ospemifen, n=302; placebo, n=301). For forsøkspersoner som fullførte studie 1 forlengelsesstudien (ospemifen, n=41; placebo, n=18) og for forsøkspersoner i den langvarige sikkerhetsstudien på 52 uker (studie 3: ospemifen, n=276; placebo, n=46), ble endometriell sikkerhet evaluert med endometriell biopsi ved baseline og etter 12 måneder. Totalt var det 317 forsøkspersoner på ospemifen og 64 forsøkspersoner på placebo som hadde biopsi både ved baseline og ved uke 52. Det ble ikke rapportert om endometriell hyperplasi ved noen av endepunktene.

Én forsøksperson (0,3 %) utviklet endometriell hyperplasi i ospemifen-gruppen (enkel hyperplasi uten atypi) 88 dager etter den siste dosen av studielegemidlet. Ingen forsøkspersoner i noen av gruppene utviklet endometriekreft eller brystkreft i løpet av studiene. På tvers av alle de placebokontrollerte kliniske studiene var det ingen betydelig forskjell i brystrelaterte bivirkninger mellom ospemifen og placebo. Forekomsten av unormalt, men ikke klinisk signifikante funn ved brystpalpasjoner og mammografi ble redusert hos populasjonen som tok ospemifen 60 mg i løpet av den ettårige studien (studie 3) fra henholdsvis 1,6 % til 0,6 % og fra 11,8 % til 8,1 %. Som en kontrast økte unormale, ikke klinisk signifikante funn ved mammografi i placebopopulasjonen fra 6,5 % til 8,3 %. Det var ingen unormale funn ved brystpalpasjoner i placebogruppen ved baseline eller ved studieslutt.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ospemifen i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved VVA (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ospemifen absorberes raskt etter oral administrering, med en T_{max} på omtrent 3–4 timer etter dosering i mett tilstand. Absolutt biotilgjengelighet av ospemifen er ikke fastslått. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-24h} for ospemifen var henholdsvis 785 ng/ml og 5448 ng•t/ml etter gjentatte doser på 60 mg ospemifen én gang daglig i mett tilstand.

Når ospemifen administreres med et måltid med høyt fettinnhold, er C_{max} og AUC henholdsvis 2,5 ganger og 1,9 ganger høyere med lavere variabilitet i forhold til fastende tilstand. Et måltid med lavt fettinnhold resulterte i omkring to ganger høyere eksponering for ospemifen og et måltid med høyt fettinnhold ga omkring tre ganger høyere eksponering for ospemifen i to mateffektstudier med tablettformuleringer som er annerledes enn den kommersielle formuleringen. Det anbefales at ospemifen tas sammen med mat til samme tid hver dag.

Distribusjon

Ospemifen og 4-hydroksyospemifen er sterkt bundet (begge > 99 %) til serumproteiner. Plasma/blodcelle-fordelingen av [^{14}C]-ospemifen (< 3 %) og [^{14}C]-4-hydroksyospemifen (< 2 %) er lav. Tilsynelatende distribusjonsvolum er 448 l.

Biotransformasjon

Ospemifen og dens hovedmetabolitt, 4-hydroksyospemifen, metaboliseres via flere metabolske veier, de viktigste enzymene som er involvert er UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 og UGT1A8, og CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19. Det ble sett at eliminasjonen av hovedmetabolitten, 4-hydroksyospemifen ble begrenset av dannelseshastigheten (med lik $t_{1/2}$ som modersubstansen) i en human massebalansestudie. Den mest radioaktive komponenten i både plasma og avføring var ospemifen og hovedmetabolitten 4-hydroksyospemifen. Ospemifen og 4-hydroksyospemifen står for henholdsvis ca. 20 % og 14 % av den totale radioaktiviteten i serum. Tilsynelatende total kropps clearance er 9,16 l/time ved bruk av en populasjonsmetode.

In vitro hemmet eller induserte ikke ospemifen og 4-hydroksyospemifen aktiviteten til CYP450-enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner. *In vitro* hemmet ospemifen og 4-hydroksyospemifen glukuronidering via UGT1A3 og UGT1A9 i klinisk relevante konsentrasjoner. I *in vitro*-studier er ospemifen en svak hemmer av CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 og CYP2D6. I tillegg har *in vitro*-studier vist at ospemifen er en svak induktor av CYP2B6 og CYP3A4. I *in vitro*-studier hemmet ikke ospemifen og 4-hydroksyospemifen P-glykoprotein (P-gp), brystkrefresistent protein (BCRP), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, organisk aniontransportør

(OAT)1, OAT3 eller proteiner som transporterer gallesalter (BSEP) ved klinisk relevante konsentrasjoner. Det er ikke kjent om ospemifen er et substrat for BCRP i tarmen. Derfor må det vises forsiktighet dersom ospemifen administreres med en BCRP-hemmer.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal halveringstid av ospemifen hos postmenopausale kvinner er ca. 25 timer. Etter oral administrering av [³-H]-ospemifen i fastende tilstand, ble henholdsvis ca. 75 % og 7 % av dosen skilt ut i avføring og urin. Mindre enn 0,2 % av ospemifendosen ble skilt ut uendret i urin. Etter én oral administrering av 60 mg ospemifen i mett tilstand ble 17,9 %, 10,0 % og 1,4 % av den administrerte dosen skilt ut i avføring som henholdsvis ospemifen, 4-hydroksyospemifen og 4'-hydroksyospemifen. Utfallet for den resterende fraksjonen er ikke kjent, men kan sannsynligvis forklares med dannelsen av glukuronidmetabolitter.

Linearitet/ikke-linearitet

Ospemifen foreviser lineær farmakokinetikk i mett tilstand innenfor doseringsområdet 60 mg til 240 mg.

Farmakokinetikk i underpopulasjoner

Alder

Det er ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til ospemifen over aldersområdet som ble studert (40-80) år. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske studier er ikke blitt gjennomført med ospemifen hos den pediatriske populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyreclearance av uendret virkestoff er en mindre eliminasjonsvei. Mindre enn 0,2 % av ospemifendosen skilles ut uendret i urin. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen for ospemifen med ca. 20 % sammenlignet med friske jevnbyrdige pasienter. Det ble ikke observert noen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller mellom forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner. Denne forskjellen er ikke ansett som klinisk relevant, og ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ospemifen metaboliseres hovedsakelig av leveren. Farmakokinetikken til ospemifen blir kun lettere påvirket av lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5-9) sammenlignet med friske jevnbyrdige kontroller. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for ospemifen og 4-hydroksyospemifen ca. 30 % og 70 % høyere. Disse endringene i farmakokinetikken til ospemifen pga. moderat nedsatt leverfunksjon er ikke ansett som klinisk relevante i forhold til den naturlige farmakokinetiske variabiliteten til ospemifen. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til ospemifen er ikke evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår > 9).

Andre spesielle populasjoner

Kjønn

Sensitivitet er kun indisert for postmenopausale kvinner.

Rase

Farmakokinetiske forskjeller på grunn av rase ble studert hos 1 091 postmenopausale kvinner, inkludert 93,1 % hvite, 3,9 % mørkhudede, 1,8 % asiatiske og 1,1 % andre i VVA-studier. Det var ingen tydelige forskjeller i plasmakonsentrasjonen av ospemifen blant disse gruppene. Rasepåvirkning kan imidlertid ikke endelig fastslås.

Dårlige CYP2C9-metaboliserere

Både CYP3C9 og CYP3A4 er involvert i metabolismeringen av ospemifen. Samtidig administrasjon av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte AUC for ospemifen 1,4 ganger. Hos de som metaboliserer CYP2C9 dårlig, kan samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere øke systemisk konsentrasjon av ospemifen i større grad. Derfor bør samtidig administrasjon av ospemifen med sterke/moderate CYP3A4-hemmere unngås hos pasienter som man vet eller mistenker metaboliserer CYP2C9 dårlig, basert på genotyping eller tidligere historikk/erfaring med andre CYP2C9-substrater.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier av toksisitet ved gjentatt dose hos mus, rotte, hund og cynomolgus-ape var hovedmålorganer for toksisitet eggstokkene, livmoren og leveren. Ospemifen-relaterte endringer omfattet eggfollikelcyster, endometriell stromal atrofi og endometriell hypertrofi/hyperplasi som er i overensstemmelse med den farmakologiske aktiviteten til ospemifen i et intakt dyr med normal syklus. I leveren ble hepatocytthypertrofi eller økt glykogenlagring, økning i alaninaminotransferase (ALAT) og alkalisk fosfatase (ALP) observert. Generelt sett er disse funnene karakteristiske for en induksjon av CYP-isoenzymer og anses som adaptive responser uten noen histopatologiske tegn på leverskade. Ingen endringer i biokjemiske parametre i blodet, for eksempel ALAT eller ALP, ble fastslått hos postmenopausale kvinner behandlet med ospemifen i kliniske studier. Tatt sammen anses leverendringene observert i forsøksdyr i studier av toksisitet ved gjentatt dose, som adaptive endringer på grunn av enzyminduksjon og med tanke på fravær av kliniske tegn, representerer de sannsynligvis ikke en sikkerhetsrisiko for mennesker.

Ospemifen var ikke mutagent eller klastogent ved evaluering i en standardserie med *in-vitro* og *in-vivo* tester.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på hunnmus forårsaket ospemifen behandlingsrelaterte økninger i neoplastiske funn i binyrene og eggstokkene. Systemisk eksponering (AUC) ved disse dosene var 2,1, 4,0 og 4,7 ganger høyere enn AUC hos postmenopausale kvinner som fikk 60 mg/dag. I binyrene var det en økt forekomst av adenale subkapsulære celletumorer og binyrebarktumorer hos dyr som fikk høye doser. I eggstokkene var det en økning i stromale tumorer i kjønnskjertlene, tubulostromale tumorer, granulosacelletumorer og luteomer i alle behandlingsgruppene.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie på rotter ble det notert en klar økning i for det meste benigne thymiske tumorer ved alle doseringsnivåene med ospemifen. Denne effekten skyldtes sannsynligvis også antiøstrogeneffekten av ospemifen i dette målvevet, som svekket den fysiologiske thymiske involusjonsprosessen (atrofi) induisert av østrogen helt siden puberteten. I leveren ble det notert en økning i hepatocellulære tumorer ved alle doseringsnivåene med ospemifen. Systemisk eksponering (AUC) ved de administrerte dosene var 0,3, 1,0 og 1,2 ganger høyere enn AUC hos postmenopausale kvinner som fikk 60 mg/dag.

Totalt sett antas det at tumorutvikling i disse studiene er et resultat av hormonelle mekanismer som er spesifikke for gnagere når de blir behandlet i løpet av deres reproduktive livsfaser. Disse funnene har sannsynligvis ingen klinisk relevans hos postmenopausale kvinner.

Ospemifen var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. I en to-generasjons reproduktiv studie på pre- og postnatal utvikling induserte ospemifen økt postimplantasjonstap, økt antall dødfødte unger samt en økt forekomst av postnatal tap av unger i F1-generasjonen. I F0-modergenerasjonen ble det observert en signifikant forlenget drektighet. All eksponering var imidlertid langt under den tiltenkte humane eksponeringen. De observerte reproduktive effektene anses som relatert til østrogenreseptoraktivitet av ospemifen. Fertilitetsstudier ble ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Kolloidal silika (E 551)
Magnesiumstearat (E 578)
Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Povidon (E 1201)
Pregelatinert stivelse (mais)
Natriumstivelseglykolat (type A)

Filmbrasjering:

Hypromellose (E 464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Makrogoler (E 1521)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC-aluminiumblisterpakning. Pakningsstørrelser på 7, 28 eller 84 filmbrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

Dato for siste fornyelse: 21. oktober 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Senshio 60 mg tablett, filmdrasjert
ospemifen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg ospemifen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/978/001 7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/978/002 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/978/003 84 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Senshio

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Senshio 60 mg tabletter
ospemifen

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shionogi

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Senshio 60 mg tablett, filmdrasjert ospemifen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Senshio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Senshio
3. Hvordan du bruker Senshio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Senshio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Senshio er og hva det brukes mot

Senshio inneholder virkestoffet ospemifen. Ospemifen tilhører en gruppe legemidler som ikke inneholder hormoner, som kalles selektive østrogenreseptor-modulatorer (SERM).

Senshio brukes til å behandle kvinner med moderate til alvorlige symptomer i og utenfor skjeden etter overgangsalder, som kløe, tørrhet, brennende følelse og smerter ved samleie (dyspareuni). Dette kalles vulvar eller vaginal atrofi. Det er forårsaket av en senkning i nivået av det kvinnelige hormonet østrogen i kroppen din. Når dette skjer, kan skjedeveggene bli tynnere. Dette skjer naturlig etter overgangsalderen.

Senshio virker på samme måte som noen av nytteeffektene av østrogen, og bidrar til en bedring av disse symptomene og de underliggende årsakene av vulvar og vaginal atrofi.

2. Hva du må vite før du bruker Senshio

Bruk ikke Senshio

- Dersom du er allergisk overfor ospemifen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har eller noen gang har hatt en **blodpropp i en vene** (trombose) for eksempel i bena (dyp venetrombose), lungene (lungeemboli) eller øynene (retinal venetrombose).
- Dersom du har **blødning fra skjeden av ukjent årsak**.
- Dersom legen din tror at du kan ha **brystkreft** eller dersom du blir behandlet for brystkreft.
- Dersom legen din tror at du kanskje har eller du har blitt behandlet for **kreft som er følsom mot østrogen** for eksempel kreft i livmoren.
- Dersom du har **overdreven fortykkelse av livmorveggen**, for eksempel endometriell hyperplasi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Når du har begynt å ta Senshio, må du dra på regelmessige oppfølgingskontroller hos legen din (minst én gang i året). Ved disse kontrollene bør du drøfte fordelene og risikoene ved å fortsette med Senshio med legen din.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Senshio dersom noe av det følgende gjelder deg.

- Noen av dine nære slektninger har eller noen gang har hatt blodpropp i benet, lungen eller annet organ.
- Du lider av alvorlig fedme (BMI >30 kg/m²).
- Du har en autoimmun sykdom som kalles systemisk lupus erythematosus (SLE).
- Dersom du har hatt slag (en cerebrovaskulær hendelse), eller hvis legen din har fortalt deg at du har høy risiko for å få slag.
- Dersom du lider av en annen gynekologisk sykdom enn vulvar og vaginal atrofi.
- Dersom du har hatt brystkreft.

Mens du bruker Senshio:

- Dersom du i en lang tidsperiode ikke er i stand til å gå, eller dersom du sitter lenge i samme stilling på grunn av omfattende kirurgi, skade eller sykdom. Dette kan forhindre god blodsirkulasjon og midlertidig øke risikoen for blodpropper. Du må derfor snakke med legen din umiddelbart. Det kan hende legen din anbefaler at du stopper behandlingen i minst 4 til 6 uker før omfattende kirurgi eller i en lang periode der du er sengeliggende ved f.eks. skade eller sykdom. Behandling med Senshio kan startes igjen så fort du blir mobil igjen og etter å ha konsultert legen din.
- Dersom du begynner å blø fra skjeden mens du bruker Senshio eller rett etter at du har sluttet å bruke det, **bør du rådføre deg med legen din.**
- Dersom du opplever tegn på blodpropp, for eksempel smertefulle hevelser og rødhet i bena, plutselige brystmerter, pustevansker eller slag mens du bruker Senshio, **må du slutte å bruke Senshio og oppsøke lege umiddelbart.**

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom. Dette legemidlet skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen.

Andre legemidler og Senshio

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Senshio med noen av disse legemidlene:

- Østrogener.
- Alle andre legemidler som hører til gruppen kalt SERM, for eksempel tamoxifen, toremifen, bazedoksifen og raloksifen.

Snakk med legen din før du bruker Senshio med:

- Flukonazol (et oralt legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner) da dette kan øke mengden av ospemifen i blodet ditt. Det kan hende legen din vil avbryte behandlingen med Senshio mens du bruker flukonazol.
- Alle av de følgende legemidlene, som kan føre til en redusert effekt av Senshio:
 - Rifampicin og rifabutin som ofte brukes til å behandle tuberkulose.
 - Karbamazepin og fenytoin som brukes til å behandle krampeanfallet (antikonvulsiva).
 - Johannesurt, et urtemiddel som noen ganger brukes til å behandle depresjon.
 - Orlistat som noen ganger brukes til å behandle fedme.
- Alle de følgende legemidlene ettersom konsentrasjonen av dem kan bli høyere mens du tar Senshio:
 - Metamorfin som brukes til å behandle diabetes type II.
 - Aciklovir som brukes til å behandle munnsår og genital herpes.
 - Ganciklovir som brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av et virus kalt cytomegalovirus.

- Oxaliplatin, et legemiddel mot kreft for fremskreden (metastatisk) kreft i tykktarmen (kolon) eller endetarmen (rektum).

Graviditet, amming og fertilitet

Senshio skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen. Det må ikke brukes av kvinner som er gravide, som fortsatt kan få barn eller ammer. Dette er fordi det ikke finnes informasjon om bruk av Senshio hos gravide kvinner eller kvinner som ikke har kommet i overgangsalderen eller de som ammer.

Informér legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du bruker Senshio; behandlingen med Senshio bør avbrytes umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Senshio har ingen kjent eller svært liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Senshio inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Senshio inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Senshio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett som skal svelges til samme tid hver dag. Senshio bør tas sammen med mat. Tabletten skal svelges hel med mat.

Senshio må tas hver dag så lenge som legen din har fortalt deg.

Pasienter med leversykdom

Dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlig redusert leverfunksjon.

Dersom du tar for mye av Senshio

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du tar for mange tabletter.

Dersom du har glemt å ta Senshio

Dersom du glemmer å ta en tablett bør du ta den glemte tabletten (med mat) så snart du husker på det i løpet av den samme dagen. Du skal ikke ta to tabletter på én dag som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Senshio

Du vil ikke dra nytte av effektene av Senshio hvis du avbryter behandlingen med den uten å rådføre deg med legen din først. Legen din vil forklare konsekvensene ved å avbryte behandlingen og vil også diskutere andre behandlingsmuligheter med deg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Infeksjon i kjønnsorganene forårsaket av en sopp (trøske)
- Hetetokter
- Muskelkramper
- Utfloed fra skjeden eller kjønnsorganene
- Utslett
- Hodepine
- Vaginal blødning

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- Fortykning av livmorveggen (endometrium) som kan ses på ultralyd (endometriell hypertrofi).
- Allergisk reaksjon. Symptomer på en allergisk reaksjon kan omfatte utslett, hud som klør, hevede flekker på huden din (urtikaria), hevelse i tungen og halsen som kan føre til pustevansker eller problemer med å svelge.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Senshio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Senshio

- Virkestoff er ospemifen. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg ospemifen.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Kolloidal silika (E 551), magnesiumstearat (E 578), mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose (E 460), povidon (E 1201), pregelatinert stivelse (mais), natriumstivelseglykolat (type A).

Filmdrasjering: Hypromellose (E 464), laktosemonohydrat, titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), polyetylen glykol (E 1521).

Hvordan Senshio ser ut og innholdet i pakningen

Senshio tabletter er ovale, bikonvekse, hvite til off-white, filmdrasjerte tabletter (omkring 12 mm lange og 6,45 mm brede) preget med "60" på den ene siden.

De er pakket i blisterpakninger og er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 7, 28 eller 84 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederland

Tilvirker

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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)20 491 7439
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
Tel: +33 (0) 186655806
contactfrance@shionogi.eu

UK (NI)

Shionogi B.V.
Tel +44 (0) 2891248945
contact@shionogi.eu

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.