

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Senshio 60 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg ospemifenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 1,82 mg laktozy w postaci jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalne, dwuwypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane o wymiarach 12 mm x 6,45 mm, z wytłoczonym napisem "60" po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Senshio jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej objawowej atrofia sromu i pochwy u kobiet po menopauzie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Senshio to jedna tabletka 60 mg, raz na dobę, z posiłkiem, przyjmowana codziennie o tej samej porze.

Jeśli pacjentka pominęła dawkę, powinna ją przyjąć natychmiast z posiłkiem, gdy tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dawki podwójnej tego samego dnia.

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Ospemifenu nie badano u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt Senshio nie jest zalecany do stosowania u takich pacjentek (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Stosowanie ospemifenu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenia umiarkowanej lub ciężkiej objawowej atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Jedną tabletkę należy połykać w całości, raz na dobę, z posiłkiem i należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występujące obecnie lub w przeszłości żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ŻChZZ), w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żył siatkówki.
- Krwawienie z pochwy o nieznanym etiologii.
- Pacjentki z podejrzanym rakiem piersi lub pacjentki poddawane aktywnemu leczeniu (w tym terapii adjuwantowej) raka piersi (patrz punkt 4.4).
- Podejrzanym lub aktywnym nowotwór złośliwy zależny od hormonów płciowych (np. rak endometrium).
- Pacjentki z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi rozrostu endometrium, w tej grupie pacjentek nie zbadano bezpieczeństwa stosowania.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W leczeniu atrofii sromu i pochwy stosowanie ospemifenu należy rozpoczynać tylko w przypadku objawów negatywnie wpływających na jakość życia, np. dyspareunii i suchości pochwy. We wszystkich przypadkach należy dokładnie oceniać zagrożenia i korzyści co najmniej raz do roku, uwzględniając inne objawy menopauzy, wpływ na tkanki macicy i piersi, zagrożenia zakrzepowo-zatorowe i naczyniowo-mózgowe. Stosowanie ospemifenu należy kontynuować tylko w przypadku przeważania korzyści nad ryzykiem.

### Zmiany w endometrium

W badaniach klinicznych obserwowano średnie zwiększenie grubości endometrium o 0,08 mm po 12 miesiącach (zgodnie z oceną w badaniu USG określonym w protokole), a nie występowało zwiększenie występowania krwawienia z pochwy lub plamienia w grupie leczonej ospemifenem w porównaniu z grupą leczoną placebo. Jeśli krwawienie lub plamienie występuje w czasie trwania leczenia lub nadal występuje po przerwaniu leczenia, należy to zawsze zbadać, co może obejmować biopsję endometrium, w celu wykluczenia nowotworu złośliwego endometrium. Częstość występowania przerostu endometrium wynosiła 0,3% (1 przypadek na 317 biopsji) po 1 roku leczenia z górnym przedziałem ufności 95% wynoszącym 1,74% (patrz punkt 5.1). U kobiet po menopauzie, które otrzymywały leczenie ospemifenem przez okres do 1 roku, zgłaszano występowanie łagodnych polipów endometrium u 0,4% w porównaniu z 0,2% u kobiet otrzymujących leczenie placebo.

### Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ŻChZZ)

Ryzyko ŻChZZ (zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) jest zwiększone w przypadku innych selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (ang. *selective oestrogen receptor modulator*, SERM). Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ŻChZZ związanej z ospemifenem. Do uznanych czynników ryzyka ŻChZZ należą zaawansowany wiek, wywiad rodzinny, otyłość znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) i toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE). Ryzyko wystąpienia ŻChZZ może być okresowo zwiększone przez długotrwałe unieruchomienie, rozległe urazy lub duże zabiegi chirurgiczne. Należy przerwać stosowanie ospemifenu przynajmniej 4-6 tygodni przed i w czasie dłuższego unieruchomienia (np.

rekonwalescencja po operacji, dłuższe pozostawanie w łóżku). Leczenie należy wznowić dopiero po mobilizacji pacjentki.

Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi ŻChZZ, należy przerwać leczenie. Pacjentki należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia objawów mogących wskazywać na powikłanie zakrzepowo-zatorowe (np. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność) natychmiast skontaktowały się z lekarzem.

#### Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

Ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych jest prawdopodobnie zwiększone w przypadku innych SERM. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowo-mózgowych związanych z ospemifenem. Należy to uwzględnić podczas przepisywania ospemifenu kobietom po menopauzie z udarem w wywiadzie lub innymi znacznymi czynnikami ryzyka udaru.

#### Upřednio stwierdzona patologia ginekologiczna inna niż objawy atrofii pochwy

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące stosowania ospemifenu u pacjentek z innymi chorobami ginekologicznymi. Zalecane jest odpowiednie zbadanie i leczenie dodatkowych patologii przed rozpoczęciem stosowania ospemifenu.

#### Rak piersi

Ospemifenu nie badano formalnie u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie. Brak jest dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu wczesnego lub zaawansowanego raka piersi. Z tego powodu ospemifen należy stosować w leczeniu atrofii sromu i pochwy dopiero po zakończeniu leczenia raka piersi, w tym terapii uzupełniającej.

#### Uderzenia gorąca

Ospemifen może zwiększać częstość występowania uderzeń gorąca i nie jest skuteczny w zmniejszaniu występowania uderzeń gorąca związanych z niedoborem estrogenów. U niektórych bezobjawowych pacjentek uderzenia gorąca mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia. Około 1% pacjentek przerwało udział w programie klinicznym fazy 2/3 z powodu uderzeń gorąca.

#### Jednoczesne podawanie z flukonazolem

Podczas jednoczesnego podawania ospemifenu z flukonazolem zalecane jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.5). W razie konieczności spowodowanej zmniejszoną tolerancją należy przerwać stosowanie ospemifenu na czas trwania leczenia flukonazolem.

#### Zawartość laktozy

Produkt leczniczy Senshio zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy Senshio zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Wpływ innych produktów leczniczych na ospemifen

Flukonazol, umiarkowany inhibitor CYP3A / umiarkowany inhibitor CYP2C9 / silny inhibitor CYP2C19, zwiększał 2,7-krotnie pole pod krzywą (AUC) ospemifenu. Wyniki te sugerują, że oczekiwane jest, że jednoczesne podawanie ospemifenu z produktem leczniczym hamującym aktywność CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem) będzie w podobny sposób zwiększać ekspozycję na ospemifen. Z tego powodu zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania ospemifenu z flukonazolem. W przypadku zmniejszonej tolerancji ospemifenu należy przerwać jego stosowanie na czas trwania leczenia flukonazolem.

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4 i umiarkowany inhibitor glikoproteiny P, zwiększał 1,4-krotnie AUC ospemifenu. Zwiększenia tego nie uznaje się za istotne klinicznie biorąc pod uwagę nieodłączną zmienność parametrów farmakokinetycznych ospemifenu. W związku z tym nie ma powodu, aby spodziewać się, że silne inhibitory CYP3A4 będą powodować klinicznie istotną zmianę ekspozycji na ospemifen. Należy unikać jednoczesnego podawania ospemifenu z silnymi / umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym słabym metabolizmem CYP2C9 na podstawie genotypowania lub uprzedniego wywiadu/doświadczenia z innymi substratami CYP2C9.

Ryfampicyna, silny induktor enzymów CYP3A / CYP2C9, zmniejszała AUC ospemifenu o 58%. Z tego powodu oczekiwane jest, że jednoczesne podawanie ospemifenu z silnymi induktorami enzymów, takimi jak karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny i ryfabutyna, będzie zmniejszać ekspozycję na ospemifen, co może zmniejszać działanie kliniczne.

Hamowanie działania enzymów UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 lub UGT1A8 może mieć potencjalny wpływ na glukuronidację ospemifenu i (lub) 4-hydroksyospemifenu.

Jednoczesne podawanie doustne omeprazolu, leku zwiększającego wartość pH w żołądku, nie wpływa na wchłanianie ospemifenu u zdrowych osób.

### Wpływ ospemifenu na inne produkty lecznicze

Przeprowadzono badania interakcji z substratami badawczymi dla CYP2C9 (warfaryna), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19 i CYP3A4 (omeprazol) oraz CYP2B6 (bupropion). Ospemifen nie powodował istotnej klinicznie zmiany ekspozycji na substraty, wskazując, że ospemifen nie wpływa na aktywność tych enzymów *in vivo* w zakresie mającym znaczenie kliniczne.

Ospemifen i jego główny metabolit, 4-hydroksyospemifen, hamowały transporter kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT)1 *in vitro* w istotnych klinicznie stężeniach. Z tego powodu ospemifen może zwiększać stężenia produktów leczniczych, które są substratami OCT1 (np. metformina, acyklowir, gancyklowir i oksaliplatyna).

*In vitro*, ospemifen i 4-hydroksyospemifen w istotnych klinicznie stężeniach hamowały glukuronidację głównie za pośrednictwem enzymów UGT1A3 i UGT1A9. Farmakokinetyka produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez enzymy UGT1A3 i UGT1A9 może być zakłócona w razie jednoczesnego podawania ospemifenu. Należy zachować ostrożność w razie ich jednoczesnego podawania.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ospemifenu jednocześnie z estrogenami lub innymi SERM, takimi jak tamoksyfen, toremifen, bazedoksyfen i raloksyfen, i ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Z powodu lipofilności i charakterystyki absorpcyjnej nie można wykluczyć interakcji między ospemifenem a takimi produktami leczniczymi jak orlistat. Z tego powodu zalecana jest ostrożność

podczas skojarzenia ospemifenu z orlistatem. Konieczne jest monitorowanie kliniczne zmniejszenia skuteczności ospemifenu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Produkt leczniczy Senshio jest przeznaczony tylko do stosowania u kobiet po menopauzie i nie należy go stosować u kobiet w wieku rozrodczym. W przypadku ciąży podczas leczenia ospemifenem należy niezwłocznie przerwać stosowanie ospemifenu.

Brak danych dotyczących stosowania ospemifenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

##### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Senshio nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Senshio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są uderzenia gorąca (7,5%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej według preferowanego pojęcia MedDRA klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Często                                                                | Niezbyt często                                                                       |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | kandydoza sromu i pochwy / zakażenia grzybicze                        | -                                                                                    |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | -                                                                     | nadwrażliwość na lek <sup>b</sup> ,<br>nadwrażliwość <sup>b</sup> ,<br>obrzęk języka |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | ból głowy <sup>c</sup>                                                |                                                                                      |
| Zaburzenia naczyniowe                             | uderzenia gorąca <sup>d</sup>                                         | -                                                                                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona)                | świąd<br>pokrzywka                                                                   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | skurcze mięśni                                                        | -                                                                                    |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | upławy z pochwy,<br>upławy z narządów rodnych,<br>krwawienie z pochwy | przerost endometrium <sup>a</sup> (grubość endometrium w badaniu USG)                |

<sup>a</sup> Przerost endometrium jest pojęciem słownika MedDRA, oznaczającym zmiany grubości endometrium w badaniu USG.

<sup>b</sup> Zgłaszano reakcje nadwrażliwości obejmujące działania niepożądane wymienione jako zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, obrzęk języka, obrzęk gardła i zwężenie gardła.

<sup>c</sup> Częstość występowania bólu głowy podana w tabeli została obliczona na podstawie badań klinicznych fazy II/III, w których częstość ta była porównywalna w grupie otrzymującej ospemifen w dawce 60 mg (5,4%) i grupie otrzymującej placebo (5,9%).

<sup>d</sup> Uderzenia gorąca z nadmierną potliwością.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Ospemifen podawano pacjentkom w dawkach pojedynczych do 800 mg/dobę i w dawkach wielokrotnych do 240 mg/dobę przez 7 dni i do 200 mg/dobę przez 12 tygodni. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania ospemifenu. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć ogólne leczenie wspomagające na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, selektywne modulatory receptora estrogenowego, kod ATC: G03XC05.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ospemifen jest niesteroidowym selektywnym modulatorem receptora estrogenowego.

Zmniejszenia stężenia estrogenów występujące po menopauzie prowadzą do atrofi sromu i pochwy, charakteryzującej się zmniejszeniem dojrzewania komórek nabłonka pochwy, postępującym zmniejszeniem unaczynienia tkanek pochwy i zmniejszeniem zwilżenia. Zmniejsza się również zawartość glikogenu w komórkach nabłonka pochwy, co prowadzi do mniejszej kolonizacji przez pałeczki kwasu mlekowego i wyższej wartości odczynu pH pochwy. Zmiany te prowadzą do klinicznych objawów przedmiotowych, które obejmują suchość pochwy, zaczerwienienie, wybroczyny, błądź i kruchość błon śluzowych. Ponadto zmiany te mogą prowadzić do przewlekłych objawów związanych z atrofią sromu i pochwy, z których najczęstszymi są suchość pochwy i dyspareunia.

Działanie biologiczne ospemifenu wywierane jest przez wiązanie ospemifenu i jego głównego metabolitu do receptorów estrogenowych. Wkład względny metabolitu w działanie farmakologiczne jest szacowany na około 40%. Wiązanie to prowadzi do aktywacji niektórych szlaków estrogenowych (agonizm) i blokady innych szlaków estrogenowych (antagonizm). Profil aktywności biologicznej u ludzi jest związany głównie ze związkiem macierzystym.

Wyniki niekliniczne wykazują, że ospemifen i jego główny metabolit wywierają działanie podobne do estrogenów w pochwie, zwiększając dojrzewanie komórkowe i ześluzowacenie nabłonka pochwy. W sutku mają głównie działanie antagonistyczne do estrogenów. W kościach ospemifen ma działanie podobne do agonistycznego. W macicy ospemifen i jego główny metabolit mają słabe częściowe działanie agonistyczne/antagonistyczne. Te wyniki niekliniczne są zgodne z wynikami badań klinicznych, w których ospemifen wykazywał korzystne działanie na fizjologię pochwy bez

widocznego działania estrogenopodobnego na tkanki piersi (patrz podpunkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania ospemifenu określono głównie w dwóch wieloośrodkowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających 12 tygodni (badania 15-50310 i 15-50821) i w trzecim długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania, trwającym 52 tygodnie (badanie 15-50718), z udziałem pacjentek po menopauzie z atrofią sromu i pochwy. W badaniach tych łącznie 1 102 pacjentek otrzymywało 60 mg ospemifenu, 787 pacjentek otrzymywało placebo.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach (badania 15-50310 i 15-50821) 739 pacjentek otrzymywało ospemifen, a 724 pacjentki otrzymywały placebo. Wszystkie pacjentki otrzymały niehormonalny środek do nawilżenia pochwy do stosowania w razie potrzeby. Z tego powodu wpływ na punkty końcowe skuteczności w grupie otrzymującej leczenie ospemifenem były dodatkowe do tych uzyskanych z samego stosowania środka nawilżającego. Populacja poddana badaniu składała się z ogólnie zdrowych kobiet po menopauzie w wieku między 41 a 80 lat (średni wiek = 59 lat), u których w punkcie początkowym występowało  $\leq 5,0\%$  komórek powierzchniowych w cytologii, wartość odczynu pH w pochwie wynosiła  $> 5,0$  i u których musiał występować co najmniej jeden objaw umiarkowanej lub ciężkiej atrofik sromu i pochwy, przy czym pacjentki musiały wybrać objaw, który był najbardziej dokuczliwy (ang. *most bothersome symptom*, MBS). Występowały cztery pierwszorzędowe punkty końcowe, dla których oceniano zmiany od punktu początkowego: odsetek komórek przypodstawnych i powierzchniowych w cytologii, wartość odczynu pH pochwy i MBS atrofik sromu i pochwy (suchość lub dyspareunia).

Badanie długoterminowe (badanie 15-50718) było 52-tygodniowym, randomizowanym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności z udziałem 426 kobiet po menopauzie z nieuszkodzoną macicą. Spośród 426 pacjentek zakwalifikowanych do badania 363 (85,2%) pacjentki przydzielono losowo do otrzymywania raz na dobę dawek doustnych ospemifenu 60 mg, a 63 (14,8%) pacjentki przydzielono losowo do otrzymywania placebo. Średni wiek uczestniczek wynosił 61,7 lat w grupie otrzymującej ospemifen 60 mg i 62,9 lat w grupie otrzymującej placebo.

### Skuteczność kliniczna

#### *Odpowiedzi fizjologiczne (parametry obiektywne)*

Ospemifen poprawiał zmiany fizjologiczne występujące po menopauzie. W dwóch oddzielnych, 12-tygodniowych, głównych badaniach (badania 15-50310 i 15-50821) ospemifen był związany ze statystycznie istotnym średnim zmniejszeniem w porównaniu z punktem początkowym odsetka komórek przypodstawnych i wartości odczynu pH pochwy oraz statystycznie istotnym średnim zwiększeniem w porównaniu z punktem początkowym odsetka komórek powierzchniowych w porównaniu z placebo ( $P < 0,001$  dla każdego parametru) w 4. i 12. tygodniu. Ta poprawa parametrów obiektywnych (komórki powierzchniowe i przypodstawne i wartość odczynu pH) była potwierdzona u kobiet leczonych ospemifenem w długoterminowym badaniu trwającym do 52 tygodni. Skala działania była podobna we wszystkich trzech badaniach (badania 15-50310 i 15-50821 oraz 15-50718).

#### *Objawy (parametry subiektywne)*

Najbardziej dokuczliwy objaw (MBS) oceniano w punkcie początkowym, w 4. i 12. tygodniu z nasileniem podawanym według następującej skali: Brak = 0, Łagodne = 1, Umiarkowane = 2, Ciężkie = 3. Tabela 2 przedstawia średnią zmianę stopnia nasilenia MPB po 12 tygodniach z powiązanymi badaniami statystycznymi dla różnicy w porównaniu z placebo w badaniach 15-50310 i 15-50821.

**Tabela 2. Pierwszorzędowa analiza skuteczności - zmiana od punktu początkowego do 12. tygodnia w zakresie najbardziej dokuczliwego objawu MBS (ITT, LOCF)**

| Badanie                 | Suchość   |         |               | Dyspareunia |         |               |
|-------------------------|-----------|---------|---------------|-------------|---------|---------------|
|                         | 60 mg OSP | Placebo | Wartość p (P) | 60 mg OSP   | Placebo | Wartość p (P) |
| <b>Badanie 15-50310</b> | -1,26     | -0,84   | 0,021         | -1,19       | -0,89   | 0,023         |
| <b>Badanie 15-50821</b> | -1,3      | -1,1    | 0,0803        | -1,5        | -1,2    | 0,0001        |

W Tabeli 3 przedstawiono odsetek pacjentek, które zgłaszały zmianę MBS w 12. tygodniu. "Poprawa" była zdefiniowana jako zmniejszenie stopnia nasilenia o 1 lub więcej. "Złagodzenie dolegliwości" było zdefiniowane jako brak lub tylko łagodne objawy w 12. tygodniu. "Znaczna poprawa" była ograniczona do pacjentek, u których występowało umiarkowane lub ciężkie MBS w punkcie początkowym i u których wystąpiła zmiana z ciężkiego do umiarkowanego lub ciężkiego lub umiarkowanego do braku.

**Tabela 3. Odsetek pacjentek z poprawą, złagodzeniem dolegliwości lub znaczną poprawą MBS po 12 tygodniach leczenia ospemifenem w porównaniu z placebo (ITT, LOCF)**

|                                 | Poprawa   |         | Złagodzenie dolegliwości |         | Znaczna poprawa |         |
|---------------------------------|-----------|---------|--------------------------|---------|-----------------|---------|
|                                 | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP                | Placebo | 60 mg OSP       | Placebo |
| Badanie 15-50310<br>Suchość     | 74,6%     | 57,7%   | 66,1%                    | 49,0%   | 42,4%           | 26,9%   |
|                                 | p=0,0101  |         | p=0,0140                 |         | p=0,0172        |         |
| Badanie 15-50821<br>Suchość     | 70,6%     | 68,2%   | 61,9%                    | 53,2%   | 46,3%           | 34,3%   |
|                                 | p=0,7134  |         | p=0,1380                 |         | p=0,0385        |         |
| Badanie 15-50310<br>Dyspareunia | 68,3%     | 54,1%   | 57,5%                    | 41,8%   | 40,8%           | 29,5%   |
|                                 | p=0,0255  |         | p=0,0205                 |         | p=0,0799        |         |
| Badanie 15-50821<br>Dyspareunia | 79,9%     | 63,9%   | 63,0%                    | 47,4%   | 52,8%           | 38,7%   |
|                                 | p=0,0000  |         | p=0,0001                 |         | p=0,0006        |         |

W obu badaniach obserwowano tendencję poprawy MBS od punktu początkowego do 4. tygodnia na korzyść ospemifenu w porównaniu z placebo, chociaż różnica nie była statystycznie istotna.

#### Bezpieczeństwo stosowania

We wszystkich badaniach klinicznych ospemifenu z grupą kontrolną otrzymującą placebo zakrzepica żył głębokich występowała z częstością około 3,65 przypadków na 1 000 pacjento-lat w grupie otrzymującej ospemifen 60 mg (95% przedział ufności 0,44 do 13,19) w porównaniu z 3,66 przypadkami na 1 000 pacjento-lat w grupie otrzymującej placebo (95% przedział ufności 0,09 do 20,41; ryzyko względne wynosi 1,0).

Bezpieczeństwo stosowania dla endometrium u kobiet oceniano w punkcie początkowym i po 12 tygodniach w dwóch 12-tygodniowych badaniach fazy III (badania 15-50310 i 15-50821: ospemifen, n = 302; placebo, n = 301). U pacjentek, które ukończyły badanie rozszerzone, stanowiące kontynuację badania 15-50310 (ospemifen, n = 41; placebo, n = 18), i u pacjentek w długoterminowym, 52-tygodniowym badaniu bezpieczeństwa stosowania (badanie 15-50718: ospemifen, n = 276; placebo, n = 46) oceniono bezpieczeństwo stosowania dla endometrium poprzez biopsję endometrium w punkcie początkowym i po 12 miesiącach. Łącznie 317 pacjentek otrzymujących ospemifen i 64 pacjentki otrzymujące placebo miało wykonana biopsję w punkcie

początkowym i w 52. tygodniu. W żadnym punkcie czasowym nie zgłaszano przypadków przerostu endometrium.

U jednej pacjentki (0,3%) wystąpił przerost endometrium w grupie otrzymującej ospemifen (przerost prosty bez atypii) po upływie 88 dni od ostatniej dawki badanego leku. U żadnej z pacjentek w żadnej z grup nie wystąpił nowotwór złośliwy endometrium ani rak piersi w czasie trwania badań. We wszystkich badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo nie zaobserwowano znaczącej różnicy w zakresie działań niepożądanych dotyczących piersi między ospemifem a placebo. Częstość występowania nieprawidłowych, ale nieistotnych klinicznie, zmian w badaniu palpacyjnym piersi i mammografii zmniejszyła się w populacji otrzymującej ospemifen w dawce 60 mg w 1-rocznym badaniu (badanie 15-50718) odpowiednio z 1,6% do 0,6% i z 11,8% do 8,1%. Natomiast nieprawidłowe, nieistotne klinicznie zmiany w mammografii zwiększyły się w populacji otrzymującej placebo z 6,5% do 8,3%. Nieprawidłowe zmiany nie występowały w badaniu palpacyjnym piersi w grupie otrzymującej placebo w punkcie początkowym ani na zakończenie badania.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań ospemifenu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w atrofii sromu i pochwy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ospemifen jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, z  $T_{max}$  wynoszącym około 3–4 godzin po przyjęciu dawki po spożyciu posiłku. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej ospemifenu. Średnie  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  ospemifenu wynosiło odpowiednio 785 ng/ml i 5 448 ng•h/ml, po wielokrotnych dawkach 60 mg ospemifenu podawanych raz na dobę, po spożyciu posiłku.

W przypadku podawania ospemifenu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu  $C_{max}$  i  $AUC$  są odpowiednio 2,4-krotnie i 1,9-krotnie większe z mniejszą zmiennością względem przyjmowania na czczo. Posiłek o niskiej zawartości tłuszczu prowadził do około 2-krotnego zwiększenia ekspozycji na ospemifen, a posiłek o dużej zawartości tłuszczu prowadził do około 3-krotnego zwiększenia ekspozycji na ospemifen w dwóch badaniach wpływu posiłku, przeprowadzanych z postaciami tabletek różniącymi się od postaci dostępnych na rynku. Zalecane jest przyjmowanie ospemifenu z posiłkiem codziennie o tej samej porze.

### Dystrybucja

Ospemifen i 4-hydroksyospemifen w znacznym (oba > 99%) stopniu wiąże się z białkami surowicy. Przenikanie ospemifenu znakowanego [ $^{14}C$ ]- (< 3%) i 4-hydroksyospemifenu znakowanego [ $^{14}C$ ] (< 2%) do osocza/krwinek jest niskie. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 448 l.

### Metabolizm

Ospemifen i jego główny metabolit, 4-hydroksyospemifen, są metabolizowane przez wiele szlaków metabolicznych, głównie przez enzymy UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1, UGT1A8, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19. W badaniu równowagi masy u ludzi obserwowano, że główny metabolit, 4-hydroksyospemifen, podlega eliminacji ograniczonej szybkością tworzenia (przy  $t_{1/2}$  podobnym do związku macierzystego). Głównym składnikiem radioaktywnym w osoczu i w kale był ospemifen i główny metabolit 4-hydroksyospemifen. Ospemifen i 4-hydroksyospemifen stanowiły odpowiednio około 20% i 14% całkowitej radioaktywności w surowicy. Pozorny klirens całkowity w organizmie wynosi 9,16 l/h przy użyciu metody populacyjnej.

*In vitro* ospemifen i 4-hydroksyospemifen nie hamują ani nie indukują aktywności enzymów CYP450 w klinicznie istotnych stężeniach. *In vitro*, ospemifen i 4-hydroksyospemifen w istotnych klinicznie stężeniach hamowały glukuronidację za pośrednictwem enzymów UGT1A3 i UGT1A9. W badaniach *in vitro* ospemifen jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 i CYP2D6. Ponadto badania *in vitro* wykazały, że ospemifen jest słabym induktorem CYP2B6 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* ospemifen i 4-hydroksyospemifen nie hamowały glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transporter polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, transportera anionów organicznych (ang. *organic anion transporter*, OAT)1, OAT3 lub transporterów pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP) w klinicznie istotnych stężeniach. Nie wiadomo, czy ospemifen jest substratem BCRP w jelitach. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku podawania ospemifenu z inhibitorem BCRP.

### Eliminacja

Pozorny końcowy okres półtrwania ospemifenu u kobiet po menopauzie wynosi około 25 godzin. Po podaniu doustnym ospemifenu znakowanego [<sup>3</sup>-H] na czczo około 75% i 7% dawki było wydalone odpowiednio w kale i w moczu. Mniej niż 0,2% dawki ospemifenu było wydalone w postaci niezmienionej w moczu. Po jednokrotnym przyjęciu po posiłku 60 mg ospemifenu, 17,9 %, 10,0% i 1,4% podanej dawki było wydalone w kale odpowiednio jako ospemifen, 4-hydroksyospemifen i 4'-hydroksyospemifen. Nie wiadomo, co dzieje się z pozostałą częścią podanej dawki, jednak prawdopodobnie jest ona konwertowana do metabolitów glukuronidowych.

### Liniowość lub nieliniowość

Ospemifen wykazuje liniowy profil farmakokinetyczny po przyjęciu po posiłku dawek w zakresie od 60 mg do 240 mg.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Wiek*

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki ospemifenu w badanym przedziale wiekowym (40-80 lat). Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzano badań farmakokinetyki ospemifenu u dzieci i młodzieży.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Klirens nerkowy substancji czynnej w niezmienionej postaci jest drugorzędną drogą eliminacji, mniej niż 0,2% dawki ospemifenu jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na ospemifen była większa o około 20% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki między osobami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek a zdrowymi osobami. Różnica nie jest uznawana za klinicznie istotną i nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ospemifen jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stopień 5–9 wg klasyfikacji Child-Pugh) mają tylko niewielki wpływ na farmakokinetykę ospemifenu w odpowiednim porównaniu ze zdrowymi osobami. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na ospemifen i 4-hydroksyospemifen była około 30% i 70% większa. Takie zmiany farmakokinetyki ospemifenu wskutek umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby nie są uznawane za klinicznie istotne biorąc pod uwagę nieodłączną zmienność parametrów farmakokinetycznych ospemifenu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetyki ospemifenu nie badano u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień >9 wg klasyfikacji Child-Pugh).

### *Płeć*

Produkt leczniczy Senshio jest wskazany do stosowania tylko u kobiet po menopauzie.

### *Rasa*

Różnice farmakokinetyki wynikające z rasy badano u 1 091 kobiet po menopauzie, w tym 93,1% rasy białej, 3,9% rasy czarnej, 1,8% rasy azjatyckiej i 1,1% innej rasy, w badaniach atrofia sromu i pochwy. Nie zaobserwowano widocznych różnic stężenia ospemifenu w osoczu wśród tych grup; jednak nie można ostatecznie określić wpływu rasy.

### *Osoby ze słabym metabolizmem CYP2C9*

CYP2C9 i CYP3A4 są zaangażowane w metabolizm ospemifenu. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększało 1,4-krotnie AUC ospemifenu. U osób ze słabym metabolizmem CYP2C9 jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4 może w większym stopniu zwiększać stężenie ogólnoustrojowe ospemifenu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania ospemifenu z silnymi/umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 u osób ze stwierdzonym lub podejrzanym słabym metabolizmem CYP2C9 na podstawie genotypowania lub poprzedniego wywiadu/doświadczenia z innymi substratami CYP2C9.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów, psów i makaków głównymi narządami docelowymi toksyczności były jajniki, macica i wątroba. Zmiany związane z ospemifenem obejmowały torbiele pęcherzykowe jajników, zanik zrębu endometrium i hipertrofia/hiperplazja endometrium, które są zgodne z farmakologiczną aktywnością ospemifenu u zdrowych zwierząt o prawidłowym cyklu. Obserwowano hipertrofię komórek wątrobowych lub zwiększone gromadzenie glikogenu, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP). Ogólnie wyniki te są charakterystyczne dla indukcji izoenzymów CYP i są uważane za odpowiedzi adaptacyjne bez histopatologicznych oznak uszkodzenia wątroby. Nie oznaczono zmian parametrów biochemicznych krwi, takich jak AlAT lub ALP, u kobiet po menopauzie leczonych ospemifenem w badaniach klinicznych. Interpretując łącznie, zmiany wątroby obserwowane u zwierząt doświadczalnych w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym są uważane za zmiany adaptacyjne z powodu indukcji enzymów i ze względu na brak jakichkolwiek oznak klinicznych jest mało prawdopodobne, aby stanowiły zagrożenie bezpieczeństwa dla ludzi.

Ospemifen nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego podczas oceny w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u samic szczurów ospemifen powodował związane z leczeniem zwiększenie zmian nowotworowych w nadnerczu i jajniku. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) przy takich dawkach była 2,1-, 4,0- i 4,7-krotnie większa niż AUC u kobiet po menopauzie, którym podawano 60 mg/dobę. W nadnerczach występowała większa częstość występowania guzów komórek podtorebkowych nadnerczy i kory nadnerczy u zwierząt otrzymujących wysokie dawki. W jajnikach występowała większa częstość występowania guzów wywodzących się ze sznurów płciowych, guzów cewkowo-podścieliskowych, błoniaków ziarnistych i luteomów we wszystkich grupach terapeutycznych.

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów odnotowano wyraźne zwiększenie występowania przeważnie łagodnych guzów grasicy we wszystkich poziomach dawek ospemifenu. Działanie to było prawdopodobnie spowodowane działaniem anty-estrogennym ospemifenu w tych tkankach docelowych, co osłabiało fizjologiczny proces inwolucji (atrofia) grasicy indukowany przez estrogeny zaczynając od okresu dojrzewania. W wątrobie odnotowano zwiększenie występowania guzów pochodzących z komórek wątroby we wszystkich poziomach dawek ospemifenu. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) przy podanych dawkach była 0,3-, 1,0- i 1,2-krotnie większa niż AUC u kobiet po menopauzie, którym podawano 60 mg/dobę.

Ogólnie rozwój guzów w tych badaniach jest uznawany za wynik swoistych dla gryzoni mechanizmów hormonalnych podczas leczenia w okresie reprodukcyjnym. Wyniki te nie mają prawdopodobnie znaczenia klinicznego u kobiet po menopauzie.

Ospemifen nie miał działania teratogenne u szczurów ani królików. W dwupokoleniowym badaniu rozrodczości dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego ospemifen indukował zwiększenie częstości utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, zwiększenie liczby urodzonych martwych młodych oraz zwiększenie częstości występowania zgonów pourodzeniowych młodych w pokoleniu F1. W pokoleniu matek F0 obserwowano znacznie wydłużony okres ciąży. Jednak wszystkie ekspozycje były znacznie poniżej planowanej ekspozycji u ludzi. Obserwowane działanie na rozrodczość są uznawane za związane z aktywnością receptora estrogenowego ospemifenu. Nie przeprowadzono badań płodności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Krzemu dwutlenek koloidalny (E 551)  
Magnezu stearynian (E 578)  
Mannitol (E 421)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Powidon (E 1201)  
Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Karboksymetyłskrobia sodowa (typ A)

#### Otoczka

Hypromeloza (E 464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna (E 1518)  
Makrogole (E 1521)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVC/PVdC-Aluminium.

Opakowania po 7, 28 lub 84 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Holandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Senshio 60 mg tabletki powlekane  
ospemifen

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg ospemifenu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
84 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/978/001 7 tabletek powlekanych  
EU/1/14/978/002 28 tabletek powlekanych  
EU/1/14/978/003 84 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Senshio

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Senshio 60 mg tabletki  
ospemifen

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shionogi

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Pn.  
Wt.  
Śr.  
Czw.  
Pt.  
Sob.  
Ndz.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Senshio 60 mg tabletki powlekane** ospemifen

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Senshio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Senshio
3. Jak przyjmować lek Senshio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Senshio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Senshio i w jakim celu się go stosuje**

Lek Senshio zawiera substancję czynną ospemifen. Ospemifen należy do grupy leków, które nie zawierają hormonów, nazywanych selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (ang. selective estrogen receptor modulators - SERM).

Lek Senshio jest stosowany w leczeniu kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami po menopauzie, występującymi w pochwie i poza pochwą, takimi jak świąd, suchość, pieczenie i ból podczas stosunku płciowego (dyspareunia). Jest to nazywane atrofią sromu i pochwy i jest spowodowane obniżeniem poziomu żeńskiego hormonu estrogenu w organizmie. W takim przypadku ściany pochwy mogą stać się cieńsze. Jest to naturalnym procesem po menopauzie.

Działanie leku Senshio naśladuje niektóre pożyteczne działania estrogenu, pomagając poprawić te objawy i podstawowe przyczyny występowania atrofii sromu i pochwy.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Senshio**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Senshio**

- jeśli pacjentka ma uczulenie na ospemifen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjentki występuje lub występował kiedykolwiek zakrzep krwi w żyłe (zakrzepica), na przykład w nogach (zakrzepica żył głębokich), płucach (zator tętnicy płucnej) lub oczach (zakrzepica siatkówki).
- jeśli u pacjentki występuje niewyjaśnione krwawienie z pochwy.
- jeśli lekarz uważa, że pacjentka może mieć raka piersi lub pacjentka jest leczona z powodu raka piersi.
- jeśli lekarz uważa, że pacjentka może mieć lub jeśli pacjentka jest leczona z powodu raka, który jest wrażliwy na estrogeny, taki jak rak macicy.
- jeśli u pacjentki występuje nadmierne zgrubienie śluzówki macicy, takie jak przerost endometrium.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Senshio pacjentka powinna zgłaszać się do lekarza na regularne wizyty kontrolne (co najmniej raz w roku). Podczas tych wizyt kontrolnych należy omówić z lekarzem korzyści i zagrożenia związane z dalszym przyjmowaniem leku Senshio.

**Przed rozpoczęciem przyjmowania Senshio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki.**

- u bliskiego krewnego pacjentki występował kiedykolwiek zakrzep krwi w nodze, płucach lub innych narządach.
- pacjentka ma poważną nadwagę (wskaźnik masy ciała BMI >30 kg/m<sup>2</sup>).
- u pacjentki występuje choroba autoimmunologiczna o nazwie toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus - SLE).
- pacjentka miała udar (zdarzenie naczyniowo-mózgowe) lub jeśli lekarz powiedział pacjentce, że jest w grupie dużego ryzyka wystąpienia udaru.
- u pacjentki występuje jakakolwiek inna choroba ginekologiczna niż atrofia sromu i pochwy.
- u pacjentki występował rak piersi.

### **Podczas przyjmowania leku Senshio**

- Jeśli pacjentka nie może chodzić przez długi czas lub siedzi przez długi czas w tej samej pozycji z powodu poważnej operacji, urazu lub choroby, może to uniemożliwić dobre krążenie krwi i może tymczasowo zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi. Dlatego należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem. Lekarz może zalecić przerwanie leczenia co najmniej 4-6 tygodni przed poważną operacją lub w czasie długiego okresu leżenia w łóżku, np. z powodu urazu lub choroby. Leczenie lekiem Senshio można rozpocząć ponownie po odzyskaniu mobilności i po konsultacji z lekarzem.
- Jeśli podczas przyjmowania leku Senshio lub wkrótce po przerwaniu jego przyjmowania u pacjentki wystąpi krwawienie z pochwy, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**
- Jeśli u pacjentki wystąpią objawy zakrzepu krwi, takie jak bolesny obrzęk i zaczerwienienie nóg, nagły ból w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem lub udar podczas stosowania leku Senshio, **należy przerwać przyjmowanie leku Senshio i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

### **Dzieci i młodzież**

Nie podawać tego leku dzieciom ani młodzieży. Lek ten jest przeznaczony do stosowania tylko u kobiet po menopauzie.

### **Lek Senshio a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Nie przyjmować leku Senshio z żadnym z poniższych leków**

- estrogeny.
- jakiegokolwiek inny lek należący do grupy o nazwie SERM, taki jak tamoksyfen, toremifen, bazedoksyfen i raloksyfen.

**Należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Senshio z następującymi lekami:**

- flukonazol (lek doustny stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), ponieważ może zwiększać ilość ospemifenu we krwi pacjentki. Lekarz może rozważyć przerwanie leczenia lekiem Senshio podczas przyjmowania flukonazolu przez pacjentkę.
- którykolwiek z poniższych leków, które mogą prowadzić do obniżonego działania leku Senshio:
  - ryfampicyna i ryfabutyna, powszechnie stosowane w leczeniu gruźlicy.
  - karbamazepina i fenytoina, stosowane w leczeniu drgawek/napadów padaczkowych (leki przeciwdrgawkowe).
  - dziurawiec zwyczajny, leki ziołowe czasami stosowane w leczeniu depresji.
  - orlistat, czasami stosowany w leczeniu otyłości.

- którykolwiek z następujących leków, ponieważ ich stężenia mogą ulec zwiększeniu podczas przyjmowania leku Senshio:
  - metformina, stosowana w leczeniu cukrzycy typu II.
  - aciklowir, stosowany w leczeniu opryszczki na wardze i opryszczki narządów płciowych.
  - gancyklowir, stosowany w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusa zwanego wirusem cytomegalii.
  - Oksaliplatyna, lek przeciwnowotworowy do leczenia zaawansowanego (z przerzutami) raka jelita grubego (określnicy) lub odbytu (odbytnicy).

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Lek Senshio jest przeznaczony do stosowania tylko u kobiet po menopauzie. Nie mogą go przyjmować kobiety w okresie ciąży, kobiety, które nadal mogłyby mieć dziecko lub karmić piersią. Powodem jest brak danych dotyczących stosowania leku Senshio u kobiet w okresie ciąży lub przed menopauzą lub karmiących piersią.

### **Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia.**

Należy niezwłocznie przerwać leczenie.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Senshio nie ma wpływu lub wywiera bardzo niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Senshio zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Senshio zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Senshio**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę, przyjmowana doustnie, codziennie o tej samej porze. Lek Senshio należy przyjmować z posiłkiem. Tabletki należy połykać w całości, z jedzeniem.

Lek Senshio należy przyjmować codziennie przez okres zalecony przez lekarza.

### **Pacjenci z chorobą wątroby**

Lek ten nie jest zalecany, jeśli u pacjenta występuje poważnie osłabiona czynność wątroby.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Senshio**

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Pominięcie przyjęcia leku Senshio**

Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę, należy przyjąć pominiętą tabletkę (z posiłkiem) natychmiast po przypomnieniu tego samego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

### **Przerwanie stosowania leku Senshio**

Pacjentka nie odniesienie korzyści z działania leku Senshio, jeśli przerwie jego stosowanie bez konsultacji z lekarzem. Lekarz wyjaśni pacjentce efekt przerwania leczenia i omówi również inne możliwości leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Częste działania niepożądane** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie narządów rodnych spowodowane grzybem (pleśniawka)
- uderzenia gorąca (w tym nadmierna potliwość)
- skurcze mięśni
- upławy z pochwy lub z narządów rodnych
- wysypka
- ból głowy
- krwawienie z pochwy

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zgrubienie śluzówki macicy (endometrium) obserwowane w badaniu USG (przerost endometrium).
- reakcja alergiczna. Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować wysypkę, swędzenie skóry, podniesiony wykwity na skórze (pokrzywka), obrzęk języka i gardła, który może powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. Jak przechowywać lek Senshio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: "Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### 6. Zawartość opakowania i inne informacje

##### Co zawiera lek Senshio

- Substancją czynną leku jest ospemifen. Każda tabletkowa powlekana zawiera 60 mg ospemifenu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: Krzemu dwutlenek koloidalny (E 551), magnezu stearynian (E 578), mannitol (E 421), celuloza mikrokryształiczna (E 460), powidon (E 1201), skrobia żelowana (kukurydziana), karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) (patrz punkt 2 „Lek Senshio zawiera sól”).

- Otoczka: Hypromeloza (E 464), laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Senshio zawiera laktozę”), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna (E 1518), glikol polietylenowy (E 1521).

### **Jak wygląda lek Senshio i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Senshio 60 mg (tabletki) to owalne, dwuwypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane (około 12 mm długości na 6,45 mm szerokości), z wytłoczonym napisem "60" z jednej strony.

Są zapakowane w blistry i są dostępne w opakowaniach po 7, 28 lub 84 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Holandia

### **Wytwórca**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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./Τελ./Tlf./Tél/Puh/Sími/Τηλ:  
+31 (0)20 703 8327  
contact@shionogi.eu

**DE**

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

**ES**

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

**IT**

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

**PT**

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

**FR**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.