

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Senshio 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg ospemifénu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1,82 mg laktózy ako monohydrát.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválne bikonvexné biele až šedobiele filmom obalené tablety s rozmermi 12 mm x 6,45 mm, ktoré majú na jednej strane vytlačené číslo „60“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Senshio je indikovaný na liečbu strednej až ťažkej symptomatickej vulvárnej a vaginálnej atrofie (VVA) u žien po menopauze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 60 mg tableta jedenkrát denne s jedlom, užívaná v rovnaký čas každý deň.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť s jedlom hneď, ako si na to pacientka spomenie. V rovnaký deň sa nemá užiť dvojité dávky.

Staršie osoby

U pacientok starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Ospemifén sa neskúmal u pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto sa neodporúča používať Senshio u týchto pacientok (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie ospemifénu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu liečby strednej až ťažkej symptomatickej VVA u žien po menopauze.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Jedna tableta sa má prehltnúť celá, jedenkrát denne, s jedlom, a má sa užívať v rovnaký čas každý deň.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne venózne tromboembolické príhody (*Venous Thromboembolic Events*, VTE), vrátane hlbokej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a žilovej trombózy sietnice, alebo takéto príhody v anamnéze.
- Nevysvetlené vaginálne krvácanie.
- Pacientky s podozrením na karcinóm prsníka alebo pacientky podstupujúce aktívnu liečbu (vrátane adjuvantnej terapie) karcinómu prsníka (pozri časť 4.4).
- Podozrenie na malignitu alebo aktívna malignita závislá od pohlavných hormónov (napr. endometriálny karcinóm).
- Pacientky s prejavmi alebo príznakmi endometriálnej hyperplázie; bezpečnosť lieku nebola skúmaná v tejto skupine pacientok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba vulvárnej a vaginálnej atrofie sa má ospemifénom začať len pri príznakoch, ktoré nepriaznivo vplyvajú na kvalitu života, napr. dyspareúnia a suchá vaginálna sliznica. V každom prípade sa majú dôkladne zhodnotiť riziká a prínosy, a to aspoň jedenkrát ročne, pričom treba zohľadniť iné menopauzálne príznaky, účinky na tkanivá maternice a prsníkov, tromboembolické a cerebrovaskulárne riziká. V liečbe ospemifénom sa má pokračovať len pokiaľ prínos prevažuje nad rizikami.

Endometriálne nálezy

V klinických štúdiách bol priemerný pozorovaný nárast endometriálnej hrúbky 0,8 mm po 12 mesiacoch (podľa ultrasonografického hodnotenia špecifikovaného protokolom) a nevyskytlo sa zvýšenie vaginálneho krvácania alebo špinenia u skupiny liečenej ospemifénom v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Ak sa pri liečbe vyskytne krvácanie alebo špinenie, alebo ak tieto príznaky pokračujú aj po prerušení liečby, je vždy potrebné vyšetrenie na vylúčenie endometriálnej malignity, ktoré môže zahŕňať endometriálnu biopsiu. Výskyt endometriálnej hyperplázie bol 0,3 % (1 prípad z 317 biopsií) po 1 roku liečby s horným 95% intervalom spoľahlivosti 1,74 % (pozri časť 5.1). U žien po menopauze, ktoré sa liečili ospemifénom až 1 rok, boli hlásené benígne endometriálne polypy u 0,4 % v porovnaní s 0,2 % žien dostávajúcich placebo.

Venózne tromboembolické príhody (VTE)

Riziko VTE (hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia) je zvýšené s inými selektívnymi modulátormi estrogénových receptorov (SERM, *selective estrogen receptor modulators*). Riziko VTE spojené s ospemifénom sa nemôže vylúčiť. Všeobecne uznávané rizikové faktory pre VTE zahŕňajú pokročilý vek, rodinnú anamnézu, ťažkú obezitu (BMI > 30 kg/m²) a systémový lupus erythematosus (SLE). Riziko VTE je dočasne zvýšené s predĺženou imobilizáciou, väčšou traumou alebo väčším chirurgickým zákrokom. Podávanie ospemifénu sa má prerušiť najmenej 4 až 6 týždňov pred predĺženou imobilizáciou a počas imobilizácie (napr. pooperačné zotavovanie, dlhodobé pripútanie na lôžko). Liečba sa má obnoviť len, ak je pacientka znovu mobilná.

Ak sa po začatí liečby rozvinie VTE, liečba sa má prerušiť. Pacientky treba poučiť, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich objaví možný tromboembolický príznak (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť v hrudi, dyspnoe).

Cerebrovaskulárne príhody

Pri iných SERM je možné zvýšené riziko cerebrovaskulárnych príhod. Riziko cerebrovaskulárnych príhod spojených s ospemifénom sa nemôže vylúčiť. Je to potrebné zvážiť pri predpisovaní ospemifénu ženám po menopauze s mozgovou mŕtvicou alebo iným závažnými faktormi pre riziko mozgovej mŕtvice v anamnéze.

Existujúce gynekologické patológie iné ako prejavy vaginálnej atrofie

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití ospemifénu z klinických skúšaní u pacientok s inými gynekologickými ochoreniami. Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby ospemifénom akákoľvek iná patológia vyšetrila a vhodne liečila.

Karcinóm prsníka

Ospemifén nebol formálne skúmaný u žien s karcinómom prsníka v anamnéze. Nie sú k dispozícii údaje o súbežnom používaní tohto lieku s liekmi používanými na liečbu skorého alebo pokročilého karcinómu prsníka. Preto sa má ospemifén používať na liečbu VVA iba po ukončení liečby karcinómu prsníka, vrátane adjuvantnej terapie.

Návaly horúčavy

Ospemifén môže zvýšiť výskyt návalov horúčavy a nie je účinný pre znižovanie výskytu návalov horúčavy spojených s nedostatkom estrogénu. U niektorých asymptomatických pacientok sa môžu na začiatku liečby vyskytnúť návaly horúčavy. Približne 1 % pacientok prerušilo klinický program vo fáze 2/3 z dôvodu návalov horúčavy.

Súbežné podávanie s flukonazolom

Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní ospemifénu s flukonazolom (pozri časť 4.5). Ak je to z dôvodu zlej znášanlivosti potrebné, má sa liečba ospemifénom prerušiť počas trvania liečby flukonazolom.

Obsah laktózy

Senshio obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Senshio obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ospemifén

Flukonazol, stredný inhibítor CYP3A / stredne silný inhibítor CYP2C9 / silný inhibítor CYP2C19, 2,7-násobne zvýšil hodnotu plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) ospemifénu. Tieto výsledky naznačujú, že súbežné podávanie ospemifénu s akýmkoľvek liekom, ktorý inhibuje aktivitu CYP3A4 aj CYP2C9 (napr. flukonazol), pravdepodobne zvýši expozíciu ospemifénu podobným spôsobom. Preto sa pri súbežnom podávaní ospemifénu s flukonazolom odporúča opatrnosť. V prípade zlej znášanlivosti ospemifénu sa má liečba ospemifénom prerušiť počas trvania liečby flukonazolom.

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor P-glykoproteínu, 1,4-násobne zvýšil hodnotu AUC ospemifénu. Toto zvýšenie sa z dôvodu prirodzenej farmakokinetickej variability

ospemifénu nepovažuje za klinicky významné. Preto nie je dôvod na predpoklad, že by silné inhibítory CYP3A4 spôsobovali klinicky významné zmeny expozície ospemifénu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu ospemifénu so silnými/stredne silnými inhibítormi CYP3A4 u pacientok, u ktorých je známy alebo u ktorých existuje podozrenie na slabý metabolizmus CYP2C, a to na základe genotypizácie alebo anamnézy/skúseností s inými substrátmi CYP2C9.

Rifampicín, silný induktor enzýmov CYP3A / CYP2C, znížil hodnotu AUC ospemifénu o 58 %. Preto sa pri súbežnom podávaní ospemifénu so silnými induktormi enzýmov ako je karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný a rifabutín očakáva zníženie expozície ospemifénu, čo môže spôsobiť zníženie klinického účinku.

Inhibícia UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 alebo UGT1A8 môže potenciálne ovplyvniť glukuronidáciu ospemifénu a/alebo 4-hydroxyospemifénu.

U zdravých osôb nie je absorpcia ospemifénu ovplyvnená súbežným perorálnym podávaním omeprazolu, liečiva zvyšujúceho hodnotu žalúdočného pH.

Účinky ospemifénu na iné lieky

Interakčné štúdie boli uskutočnené so skúškovými substrátmi pre CYP2C9 (warfarín), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, a CYP3A4 (omeprazol) a CYP2B6 (bupropión). Ospemifén nespôsobil klinicky významné zmeny v expozíciách týmto substrátom, čo naznačuje, že ospemifén neovplyvňuje aktivitu týchto enzýmov *in vivo* v klinicky významnom rozsahu.

Ospemifén a jeho hlavný metabolit, 4-hydroxyospemifén, inhiboval transportér organických kationov (OCT)1 *in vitro* v klinicky významných koncentráciách. Z tohto dôvodu môže ospemifén zvýšiť koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi OCT1 (napr. metformín, acyklovir, ganciklovir a oxaliplatina).

In vitro inhiboval ospemifén a 4-hydroxyospemifén glukuronidáciu najmä prostredníctvom UGT1A3 a UGT1A9 v klinicky významných koncentráciách. Farmakokinetika liekov, ktoré sú metabolizované najmä UGT1A3 a UGT1A9 by mohla byť ovplyvnená pri súbežnom podávaní s ospemifénom. Pri súbežnom podávaní treba postupovať opatrne.

Bezpečnosť používania ospemifénu súbežne s estrogénmi alebo inými SERM, ako sú tamoxifén, toremifén, bazedoxifén a raloxifén, nebola skúmaná a ich súbežné používanie sa neodporúča.

Z dôvodu lipofilnej povahy a absorpčných charakteristík sa nemôže vylúčiť interakcia medzi ospemifénom a liekmi ako je orlistat. Preto sa pri kombinácii ospemifénu s orlistatom odporúča opatrnosť. Má sa vykonávať klinické sledovanie zníženia účinnosti ospemifénu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Senshio je určený len na použitie u žien po menopauze a nemá sa používať u žien vo fertilnom veku. Ak dôjde k otehotneniu počas liečby ospemifénom, treba ospemifén okamžite vysadiť. Nie sú k dispozícii žiadne údaje z použitia ospemifénu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Senshio sa nemá používať počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Senshio nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú návaly horúčavy (7,5 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa preferovaných názvov tried orgánových systémov podľa MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Vulvovaginálna kandidóza / plesňové infekcie	-
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť na liečivo ^b , precitlivosť ^b , opuch jazyka
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy ^c	
Poruchy ciev	Návaly horúčavy ^d	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka (vrátane erytematóznej vyrážky, generalizovanej vyrážky)	Svrbenie, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálny výtok, výtok z genitálií, vaginálne krvácanie	Endometriálna hypertrofia ^a (sonografické meranie endometriálnej hrúbky)

^aEndometriálna hypertrofia je termín používaný v slovníku MedDRA reprezentujúci výsledky sonografického merania endometriálnej hrúbky.

^bBoli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane nežiaducich reakcií uvedených pod poruchami kože a podkožného tkaniva, opuch jazyka, faryngeálny edém a zúženie hrdla.

^cFrekvencia bolesti hlavy uvedená v tabuľke je vypočítaná z klinických skúšaní fázy 2/3, kde bola frekvencia porovnateľná medzi skupinami užívajúcimi 60 mg ospemifénu (5,4 %) a placebo (5,9 %).

^dNávaly horúčavy vrátane hyperhidrózy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ospemifén bol podávaný osobám v jednorazových dávkach až 800 mg denne a v opakovaných dávkach až 240 mg/deň počas 7 dní a až do 200 mg/deň počas 12 týždňov. Neexistuje žiadne špecifické antidotum ospemifénu. V prípade predávkovania sa má začať štandardná podporná liečba na základe prejavov a príznakov pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, selektívne modulátory estrogénových receptorov, ATC kód: G03XC05

Farmakodynamické účinky

Ospemifén je nesteroidný selektívny modulátor estrogénových receptorov.

Zníženia hladín estrogénov, ku ktorému dochádza po menopauze, vedie k VVA, pre ktorú je charakteristické znížené dozrievanie buniek vaginálneho epitelu a progresívne znižovanie prekrvovania vaginálneho tkaniva, ako aj zníženej lubrikácie. Tiež sa znižuje obsah glykogénu v bunkách vaginálneho epitelu, čo vedie k zníženej kolonizácii laktobacilom a zvýšenej hodnote vaginálnej pH. Tieto zmeny majú za následok klinické prejavy vrátane suchej vaginálnej sliznice, sčervenania, petechie, zníženého prekrvenia a krehkosti sliznice. Okrem toho môžu tieto zmeny viesť k chronickým príznakom spájaným s VVA, z ktorých najčastejšie sú suchá vaginálna sliznica a dyspareúnia.

Biologické účinky ospemifénu sú sprostredkované väzbou ospemifénu a jeho hlavného metabolitu na estrogénové receptory. Relatívny podiel metabolitu na farmakologickom účinku sa odhaduje na približne 40 %. Tieto väzby vedú k aktivácii niektorých estrogénových dráh (agonizmus) a blokovaniu iných estrogénových dráh (antagonizmus). Profil biologickej aktivity u ľudí sa zakladá hlavne na účinku materskej látky.

Predklinické výsledky ukazujú, že ospemifén a jeho hlavný metabolit majú vo vagíne účinok podobný estrogénu spôsobujúci zvýšenie dozrievania buniek a rastu sliznice vaginálneho epitelu. V prsnej žľaze majú tieto látky hlavne antagonistický účinok estrogénu. V kostiach má ospemifén agonistický účinok. V maternici majú ospemifén a jeho hlavný metabolit slabé, čiastočne agonistické/antagonistické účinky. Tieto predklinické výsledky sú v súlade s výsledkami z klinických skúšaní, ktoré ukázali priaznivý účinok ospemifénu na vaginálnu fyziológiu bez zjavných účinkov podobných estrogénu na prsné tkanivo (pozri podnadpis Klinická účinnosť a bezpečnosť).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť ospemifénu bola stanovená hlavne v dvoch multicentrických, placebom kontrolovaných skúšaniach trvajúcich 12 týždňov (skúšania 15-50310 a 15-50821) a v treťom dlhodobom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 52 týždňov (skúšanie 15-50718) u pacientok po menopauze s VVA. V týchto skúšaniach dostávalo celkom 1 102 osôb 60 mg ospemifénu a 787 osôb dostávalo placebo.

V dvoch 12 týždňových štúdiách (skúšania 15-50310 a 15-50821) dostávalo 739 pacientok ospemifén a 724 pacientok dostávalo placebo. Všetky pacientky dostávali nehormonálny vaginálny lubrikant na použitie v prípade potreby. Z toho dôvodu bol vplyv na koncové body účinnosti v skupine liečenej ospemifénom dodatočný ku koncovým bodom účinnosti, ktoré boli dosiahnuté používaním lubrikantu samostatne. Populácia štúdie sa skladala zo všeobecne zdravých žien po menopauze vo veku medzi 41 až 80 rokov (priemerný vek = 59 rokov), ktoré mali na začiatku štúdie $\leq 5,0$ % povrchových buniek vo vaginálnom výtere, hodnotu vaginálnej pH > 5 a vyskytoval sa u nich aspoň stredne ťažký alebo ťažký príznak VVA, pričom pacientky si mohli vybrať, ktorý príznak ich zaťažuje najviac. Pre štyri spoločné hlavné koncové body bola hodnotená zmena oproti počiatočnému stavu: percentuálna hodnota parabazálnych buniek a povrchových buniek vo vaginálnom výtere, hodnota vaginálneho pH a najviac zaťažujúci príznak VVA (suchosť alebo dyspareúnia).

Dlhodobá štúdia (skúšanie 15-50718) bola 52 týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bezpečnosti a účinnosti u 426 žien po menopauze s neporušenou maternicou. Zo 426 osôb zahrnutých do štúdie bolo 363 (85,2 %) osôb randomizovaných na perorálne dávky 60 mg

ospemifénu jedenkrát denne a 63 (14,8 %) osôb bolo randomizovaných na placebo. Priemerný vek účastníčok bol 61,7 rokov v skupine s dávkou 60 mg ospemifénu a 62,9 rokov v skupine s placebom.

Klinická účinnosť

Fyziologické odpovede (objektívne merateľné hodnoty)

Ospemifén (OSP) zlepšil fyziologické zmeny po menopauze. V dvoch oddelených 12 týždňových pivotných skúšaniach (skúšania 15-50310 a 15-50821) sa ospemifén spájal s významným priemerným znížením percentuálnej hodnoty parabazálnych buniek a hodnoty vaginálnej pH oproti počiatočnému stavu a štatisticky významným priemerným zvýšením percentuálnej hodnoty povrchových buniek, v porovnaní s placebom, ($P < 0,001$ pre každý parameter), v 4. a 12. týždni. Toto zlepšenie objektívne merateľných hodnôt (povrchové a parabazálne bunky a hodnota pH) sa zachovalo u žien liečených ospemifénom aj v dlhodobej štúdii až do 52 týždňov. Rozmer účinku bol podobný vo všetkých troch skúšaniach (skúšania 15-50310, 15-50821 a 15-50718).

Príznaky (subjektívne posudzované hodnoty)

Najviac zaťažujúci príznak bol hodnotený na začiatku štúdie, v 4. a 12. týždni s použitím nasledujúceho skóre závažnosti: 0 = žiadna záťaž, 1 = mierna záťaž, 2 = stredná záťaž, 3 = vysoká záťaž. Tabuľka 2 uvádza priemernú zmenu skóre závažnosti najviac zaťažujúceho príznaku po 12 týždňoch s príslušným štatistickým testovaním rozdielu oproti placebu pre skúšania 15-50310 a 15-50821.

Tabuľka 2: Analýza primárnej účinnosti – zmena najviac zaťažujúceho príznaku od začiatku štúdie po 12. týždeň (ITT, LOCF)

Štúdia	Suchosť			Dyspareúnia		
	60 mg OSP	Placebo	Hodnota p (P)	60 mg OSP	Placebo	Hodnota p (P)
Skúšanie 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Skúšanie 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

Tabuľka 3 uvádza percentuálnu hodnotu osôb, ktoré hlásili zmenu najviac zaťažujúceho príznaku v 12. týždni. „Zlepšenie“ bolo definované ako zníženie skóre závažnosti o 1 alebo viac. „Zmiernenie“ bolo definované ako žiadne alebo iba mierne príznaky v 12. týždni. „Podstatné zlepšenie“ bolo obmedzené na pacientky, ktoré mali na začiatku štúdie stredný alebo ťažký stupeň najviac zaťažujúceho príznaku a u ktorých nastala zmena z ťažkého na mierny stupeň alebo z ťažkého alebo stredne ťažkého stupňa na stav bez príznaku.

Tabuľka 3. Percento pacientok so zlepšením, zmiernením alebo podstatným zlepšením najviac zaťažujúceho príznaku po 12 týždňoch s ospemifénom oproti placebo (ITT, LOCF)

	Zlepšenie		Zmiernenie		Podstatné zlepšenie	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Skúšanie 15-50310 Suchosť	74,6 %	57,7 %	66,1 %	49,0 %	42,4 %	26,9 %
	P = 0,0101		P = 0,0140		P = 0,0172	
Skúšanie 15-50821 Suchosť	70,6 %	68,2 %	61,9 %	53,2 %	46,3 %	34,3 %
	P = 0,7134		P = 0,1380		P = 0,0385	
Skúšanie 15-50310 Dyspareúnia	68,3 %	54,1 %	57,5 %	41,8 %	40,8 %	29,5 %
	P = 0,0255		P = 0,0205		P = 0,0799	
Skúšanie 15-50821 Dyspareúnia	79,9 %	63,9 %	63,0 %	47,4 %	52,8 %	38,7 %
	P = 0,0000		P = 0,0001		P = 0,0006	

V oboch skúšaniach bol pozorovaný trend zlepšenia najviac zaťažujúceho príznaku v porovnaní s počiatočným stavom v prospech ospemifénu v porovnaní s placebom, aj keď rozdiel nebol štatisticky významný.

Klinická bezpečnosť

V rámci všetkých placebom kontrolovaných klinických skúšaní s ospemifénom sa hlboká žilová trombóza vyskytla s frekvenciou približne 3,65 prípadov na 1 000 rokov života pri dávke 60 mg ospemifénu (95% interval spoľahlivosti 0,44 až 13,19) oproti 3,66 prípadov na 1 000 rokov života pri užívaní placeba (95% interval spoľahlivosti 0,09 až 20,41, relatívne riziko je 1,0).

Endometriálna bezpečnosť u žien bola hodnotená na začiatku štúdie a v 12. týždni dvoch 12 týždňových štúdií fázy 3 (skúšania 15-50310 a 15-50821: ospemifén n = 302; placebo, n = 301). Pre osoby, ktoré ukončili predĺžené skúšanie 15-50310 (ospemifén, n = 41; placebo, n = 18) a pre osoby v dlhodobej 52 týždňovej štúdii bezpečnosti (skúšanie 15-50718: ospemifén, n = 276; placebo, n = 46) bola hodnotená endometriálna bezpečnosť endometriálnou biopsiou na začiatku štúdie a po 12 mesiacoch. Celkový počet osôb, u ktorých bola prevedená biopsia na začiatku štúdie, ako aj v 52. týždni, bol 317 osôb dostávajúcich ospemifén a 64 osôb dostávajúcich placebo. Neboli hlásené žiadne prípady endometriálnej hyperplázie v ktoromkoľvek časovom bode štúdie.

U jednej osoby (0,3 %) v skupine s ospemifénom sa vyvinula endometriálna hyperplázia (jednoduchá hyperplázia bez atypických príznakov) 88 dní po poslednej dávke skúšaného liečiva. U žiadnej osoby zo žiadnej skupiny sa počas skúšaní nevyvinul karcinóm prsníka. V rámci všetkých placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa nevyskytol významný rozdiel ohľadne nežiaducich udalostí spojených s prsníkmi medzi ospemifénom a placebom. Výskyt abnormálnych, ale nie klinicky významných nálezov pri vyšetrení prsníkov pohmatom a mamografiou, sa znížil v populácii s ospemifénom 60 mg počas 1-ročnej štúdie (skúšanie 15-50718) z 1,6 % na 0,6 % a z 11,8 % na 8,1 %, v uvedenom poradí. Oproti tomu sa výskyt abnormálnych, klinicky nevýznamných mamografických nálezov zvýšil v populácii s placebom z 6,5 % na 8,3 %. Na začiatku ani na konci štúdie sa u populácie s placebom nevyskytovali žiadne abnormálne nálezy pri vyšetrení prsníkov pohmatom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ospemifénom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre VVA (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ospemifén sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s hodnotou T_{max} približne 3-4 hodiny po užití v sýtom stave. Absolútna biologická dostupnosť ospemifénu nebola stanovená. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{0-24hr} boli 785 ng/ml and 5 448 ng•h/ml, v uvedenom poradí, po opakovaných 60 mg dávkach ospemifénu jedenkrát denne v sýtom stave.

Ak sa ospemifén podáva s jedlom s vysokým obsahom tukov, hodnoty C_{max} and AUC sú 2,5-násobne a 1,9-násobne vyššie, v uvedenom poradí, a s nižšou variabilitou v porovnaní s podávaním nalačno. Jedlo s nízkym obsahom tukov viedlo k približne dvojnásobnému zvýšeniu expozície ospemifénu a jedlo s vysokým obsahom tukov viedlo k približne trojnásobnému zvýšeniu expozície ospemifénu v dvoch štúdiách skúmajúcich účinok jedla s tabletovou liekovou formou odlišnou od komerčnej liekovej formy. Ospemifén sa odporúča užívať s jedlom v rovnaký čas každý deň.

Distribúcia

Ospemifén a 4-hydroxyospemifén sa silno (> 99 %) viažu na sérové proteíny. Rozdelenie [^{14}C]-ospemifénu (< 3 %) a [^{14}C]-4-hydroxyospemifénu (< 2 %) medzi plazmou a krvnými bunkami je nízke. Zjavný objem distribúcie je 448 l.

Biotransformácia

Ospemifén a jeho hlavný metabolit, 4-hydroxyospemifén, sa primárne metabolizujú viacerými metabolickými dráhami s hlavnými enzýmami UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 a UGT1A8, a CYP2C9, CYP3A4 a CYP2C19. V štúdii hmotnostnej rovnováhy sa pozorovalo, že hlavný metabolit, 4-hydroxyospemifén, podlieha eliminácii obmedzovanej rýchlosťou tvorby (s hodnotou $t_{1/2}$ podobnou materskej látke). Hlavnou rádioaktívnou zložkou v plazme aj stolici bol ospemifén a hlavný metabolit 4-hydroxyospemifén. Ospemifén a 4-hydroxyospemifén tvorili približne 20% a 14% celkovej rádioaktivity v sére. Zjavný celkový klírens v tele je 9,16 l/h pri použití populačnej metódy.

In vitro ospemifén a hydroxyospemifén neinhibovali ani neindukovali aktivitu enzýmov CYP450 v klinicky významných koncentráciách. *In vitro* inhiboval ospemifén a 4-hydroxyospemifén glukuronidáciu prostredníctvom UGT1A3 a UGT1A9 v klinicky významných koncentráciách. V *in vitro* štúdiách je ospemifén slabým inhibítorom CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 a CYP2D6. Okrem toho *in vitro* štúdie ukázali, že ospemifén je slabým induktorom CYP2B6 a CYP3A4. V *in vitro* štúdiách ospemifén a hydroxyospemifén neinhibovali v klinicky významných koncentráciách P-glykoproteín (P-gp), proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), polypeptidový transportér organických aniónov (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, transportér organických aniónov (OAT)1, OAT3 ani transportéry exportnej pumpy solí žľčových kyselín (BSEP). Nie je známe, či je ospemifén substrátom BCRP v črevách. Preto treba postupovať opatrne, ak sa ospemifén podáva spolu s inhibítorom BCRP.

Eliminácia

Zjavný terminálny polčas ospemifénu u žien po menopauze je približne 25 hodín. Po perorálnom podaní [3H]-ospemifénu nalačno sa približne 75 % dávky vylúčilo stolicou a 7 % dávky sa vylúčilo v moči. Menej ako 0,2 % dávky ospemifénu sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 60 mg ospemifénu v sýtom stave sa stolicou vylúčilo 17,9 % podanej dávky vo forme ospemifénu, 10,0 % vo forme 4-hydroxyospemifénu a 1,4 % vo forme 4'-hydroxyospemifénu. Osud zvyšnej frakcie nie je známy, ale dá sa pravdepodobne vysvetliť tvorbou glukoronidových metabolitov.

Linearita/nelinearita

Ospemifén vykazuje lineárne farmakokinetické vlastnosti v sýtom stave v rozmedzí dávok 60 mg až 240 mg.

Osobitné skupiny pacientok

Vek

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach ospemifénu vo veku vyššom ako skúmané vekové rozmedzie (40-80 rokov). Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientok.

Pediatrická populácia

S ospemifénom neboli vykonané farmakokinetické štúdie u pediatrickej populácie.

Porucha funkcie obličiek

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšou cestou eliminácie, menej ako 0,2 % dávky ospemifénu sa vylučuje v nezmenenej forme v moči. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek bola expozícia ospemifénu zvýšená o približne 20 % v porovnaní so zdravými porovnateľnými osobami. Nepozorovali sa žiadne dôležité farmakokinetické rozdiely medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný a u pacientok s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Ospemifén je primárne metabolizovaný v pečeni. Farmakokinetické vlastnosti ospemifénu sú iba ľahko ovplyvnené miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5-9) v porovnaní so zdravými porovnateľnými osobami. U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola expozícia ospemifénu a 4-hydroxyospemifénu zvýšená približne o 30 % a 70 %. Tieto zmeny vo farmakokinetických vlastnostiach ospemifénu spôsobené stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nepovažujú za klinicky významné, ak sa vezme do úvahy prirodzená farmakokinetická variabilita ospemifénu. U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetické vlastnosti ospemifénu neboli hodnotené u pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9).

Pohlavie

Senshio je indikovaný len na použitie u žien po menopauze.

Rasa

Počas skúšania pacientok s VVA sa skúmali rozdiely v dôsledku rasovej príslušnosti u 1 091 žien po menopauze, vrátane 93,1 % belošíek, 3,9 % černošíek, 1,8 % aziatok a 1,1 % iných. Medzi týmito skupinami neboli rozoznateľné rozdiely v plazmatických koncentráciách ospemifénu, avšak vplyv rasovej príslušnosti nemôže byť jednoznačne vylúčený.

Osoby so slabým metabolizmom CYP2C9

CYP2C9 aj CYP3A4 sa zúčastňujú na metabolizme ospemifénu. Súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, 1,4-násobne zvýšilo hodnotu AUC ospemifénu. U osôb so slabým metabolizmom sprostredkovaným CYP2C9 môže súbežné podávanie inhibítorov CYP3A4 zvýšiť systémovú koncentráciu ospemifénu vo väčšom rozmere. Preto sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu ospemifénu so silnými/stredne silnými inhibítormi CYP3A4 u pacientok, u ktorých je známy slabý metabolizmus CYP2C9 alebo u ktorých existuje takéto podozrenie, a to na základe genotypizácie alebo anamnézy/predchádzajúcich skúseností s inými substrátmi CYP2C9.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na myšiach, potkanoch, psoch a opiciach *Cynomolgus* boli hlavnými cieľovými orgánmi toxicity vaječníky, maternica a pečeň. Zmeny spojené

s ospemifénom zahŕňali folikulárne cysty vaječníkov, endometriálnu atrofiu strómy a endometriálnu hypertrofiu/hyperpláziu, ktoré sú v súlade s farmakologickým účinkom ospemifénu u zdravého zvierat'a s normálnym menštruačným cyklom. V pečeni sa pozorovala hypertrofia hepatocytov alebo zvýšené ukladanie glykogénu, zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a alkalickej fosfatázy (ALP). Všeobecne sú tieto nálezy charakteristické pre indukciu izoenzýmov CYP a považujú sa za adaptívne odpovede bez akýchkoľvek histopatologických prejavov poškodenia pečene. U žien po menopauze liečených ospemifénom sa v klinických štúdiách nestanovili žiadne zmeny biochemických parametrov krvi ako sú ALT alebo ALP. V súhrne sa zmeny v pečeni pozorované u pokusných zvierat v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní považujú za adaptívne zmeny z dôvodu indukcie enzýmov, a v neprítomnosti akýchkoľvek klinických známk nie je pravdepodobné, aby predstavovali bezpečnostné riziko u ľudí.

Ospemifén nebol mutagénny ani klastogénny pri hodnotení štandardnej skupiny testov *in vitro* a *in vivo*.

V 2 ročnej štúdii karcinogenity na samiciach myši spôsoboval ospemifén zvýšenia neoplastických nálezov v nadobličkách a vaječníkoch súvisiace s liečbou. Systémová expozícia (AUC) pri týchto dávkach predstavovala 2,1-, 4,0- a 4,7-násobok AUC u žien po menopauze, ktorým bolo podávaných 60 mg/deň. V nadobličkách došlo k zvýšenému výskytu nádorov adrenálnych subkapsulárnych buniek a kôry nadobličiek u zvierat, ktorým boli podávané vysoké dávky. Vo vaječníkoch došlo k zvýšenému výskytu stromálnych nádorov, tubulostromálnych nádorov, granulózobunkových nádorov a luteómov v *chorda sexualis primordialis gonadalis* u všetkých skupín.

V 2 ročnej štúdii karcinogenity na potkanoch sa zaznamenalo jasné zvýšenie prevažne benígnych nádorov týmusu pri všetkých hladinách dávok ospemifénu. Tento účinok bol pravdepodobne tiež spôsobený antiestrogénnym účinkom ospemifénu v tomto cieľovom tkanive, ktorý zoslaboval fyziologický proces involúcie (atrofia) indukovaný estrogénmi začínajúci sa počas puberty. V pečeni sa zaznamenalo zvýšenie výskytu hepatocelulárnych nádorov pri všetkých hladinách dávok ospemifénu. Systémové expozície (AUC) pri podávaných dávkach predstavovali 0,3-, 1,0- a 1,2-násobok AUC u žien po menopauze, ktorým bolo podávaných 60 mg/deň.

Predpokladá sa, že celkový vznik nádorov v týchto štúdiách je výsledkom hormonálneho mechanizmu špecifického pre hlodavce, ak je liek podávaný počas reprodukčného obdobia. Tieto nálezy pravdepodobne nemajú žiaden klinický význam u žien po menopauze.

Ospemifén nebol teratogénny u potkanov ani králikov. V dvojgeneračnej reprodukčnej štúdii pre- a postnatálneho vývoja spôsoboval ospemifén zvýšenie poimplantačných strát plodov, zvýšený počet mŕtvych mláďat pri pôrode ako aj zvýšený výskyt postnatálnych strát mláďat v generácii F1. V materskej generácii F0 sa pozorovalo výrazné predĺženie obdobia gravidity. Všetky expozície boli však oveľa nižšie ako expozície určené pre ľudí. Účinky na reprodukciu sa považujú za súvisiace s aktivitou ospemifénu na estrogénové receptory. Štúdie fertility neboli prevedené.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E578)
manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza (E460)
povidón (E1201)
predželatínovaný škrob (kukuričný)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Filmový obal

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)
makrogoly (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z PVC/PVdC-hliníka.

Veľkosť balenia je 7, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. január 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Senshio 60 mg filmom obalené tablety
ospemifén

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg ospemifénu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/978/001 7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/978/002 28 filmom obalených tabliet
EU/1/14/978/003 84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Senshio

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Senshio 60 mg tablety
ospemifén

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shionogi

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Po.
Ut.
St.
Št.
Pi.
So.
Ne.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

Senshio 60 mg filmom obalené tablety ospemifén

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Senshio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Senshio
3. Ako užívať Senshio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Senshio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Senshio a na čo sa používa

Senshio obsahuje liečivo ospemifén. Ospemifén patrí do skupiny liekov ktoré neobsahujú hormóny, nazývaných selektívne modulátory estrogénových receptorov (*Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM*).

Senshio sa používa na liečbu žien po prechode so stredne ťažkými až ťažkými príznakmi v pošve a jej okolí ako je svrbenie, suchosť, pálenie a bolesť pri pohlavnom styku (dyspareúnia). Je to tiež známe ako vulvárna a vaginálna atrofia. Tieto príznaky sú spôsobené zníženými hladinami ženského hormónu estrogénu vo vašom tele. Ak k tomu dôjde, stena pošvy sa stenčí. Dochádza k tomu prirodzene po prechode (po menopauze).

Senshio účinkuje podobne ako niektoré pomocné účinky estrogénu a pomáha zlepšiť tieto príznaky a dôvody, ktoré spôsobujú vulvárnu a vaginálnu atrofiu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Senshio

Neužívajte Senshio

- ak ste alergická na ospemifén alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte alebo ste niekedy mali krvnú zrazeninu v cievach (trombóza), napríklad v nohách (hlboká žilová trombóza), pľúcach (pľúcna embólia) alebo očiach (retinálna trombóza).
- ak máte nevysvetlené krvácanie z pošvy.
- ak má váš lekár u vás podozrenie na rakovinu prsníka alebo ak sa liečite na rakovinu prsníka.
- ak má váš lekár podozrenie na rakovinu citlivú na estrogény, ako je napríklad rakovina maternice, alebo ak sa liečite na takúto formu rakoviny.
- ak máte nadmerné zhrubnutie stien maternice, ako v prípade endometriálnej hyperplázie.

Upozornenia a opatrenia

Akonáhle začnete liečbu Senshio, musíte pravidelne absolvovať kontroly u vášho lekára (aspoň jedenkrát ročne). Pri týchto kontrolách prediskutujte s vaším lekárom prínosy a riziká pokračovania liečby Senshio.

Predtým, ako začnete užívať Senshio, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak sa vás týka niečo z nasledujúceho.

- Nieкто z vašich blízkych príbuzných mal krvnú zrazeninu v nohách, pľúcach alebo v inom orgáne.
- Máte ťažkú nadváhu (BMI > 30 kg/m²).
- Máte autoimunitné ochorenie nazývané systémový lupus erythematosus (SLE).
- Mali ste mozgovú mŕtvicu (mozgovo-cievnu príhodu), alebo ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké riziko takejto príhody.
- Trpíte akýmkoľvek gynekologickým ochorením iným ako je vulvárna a vaginálna atrofia.
- Mali ste rakovinu prsníka.

Počas užívania lieku Senshio

- Ak nie ste schopná dlhý čas chodiť alebo ak dlhý čas sedíte v rovnakej polohe kvôli väčšiemu chirurgickému zákroku, poraneniu alebo chorobe, môže tento liek zabraňovať správnej cirkulácii krvi a dočasne zvýšiť riziko výskytu krvných zrazenín. Preto sa okamžite spojte s vaším lekárom. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste prerušili liečbu najmenej 4 až 6 týždňov pred väčším chirurgickým zákrokom alebo počas dlhého obdobia pripútania na lôžko, napr. pri poranení alebo chorobe. Liečba Senshio sa môže znovu začať akonáhle získate naspäť vašu mobilitu a po konzultácii s vaším lekárom.
- Ak sa vyskytne akékoľvek krvácanie z pošvy počas užívania lieku Senshio alebo čoskoro po ukončení užívania, **oznámte to svojmu lekárovi**.
- Ak počas užívania lieku Senshio zaznamenáte prejavy výskytu krvných zrazenín ako sú bolestivý opuch a sčervenanie nôh, náhlu bolesť v hrudi, ťažkosti s dýchaním alebo mŕtvicu, **ukončíte užívanie a okamžite vyhľadajte lekára**.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajúte tento liek deťom ani dospelávajúcim. Tento liek je určený len na použitie u žien po prechode.

Iné lieky a Senshio

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Senshio so žiadnym z nasledujúcich liekov

- Estrogény.
- Akýkoľvek iný liek patriaci do skupiny nazývanej SERM, ako sú tamoxifén, toremifén, bazedoxifén a raloxifén.

Poradte sa so svojím lekárom pred užitím lieku Senshio s:

- Flukonazolom (perorálne podávaným liekom používaným na liečbu plesňových infekcií), pretože môže zvýšiť množstvo ospemifénu vo vašej krvi. Váš lekár môže zvážiť ukončenie liečby liekom Senshio kým užívate flukonazol.
- Ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov, ktoré môžu viesť k zníženému účinku lieku Senshio:
 - Rifampicín a rifabutín, často používané na liečbu tuberkulózy.
 - Karbamazepín a fenytoín používané na liečbu kŕčov/epileptických záchvatov (antikonvulzíva).
 - Ľubovník bodkovaný, rastlinný liek, niekedy používaný na liečbu depresie.
 - Orlistat niekedy používaný na liečbu obezity.
- Ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov, pretože ich koncentrácie môžu byť pri súčasnom užívaní lieku Senshio zvýšené:
 - Metformín používaný na liečbu cukrovky typu II.

- Aciklovir používaný na liečbu oparov a genitálneho herpesu.
- Ganciklovir používaný na liečbu infekcií spôsobených vírusom nazývaným cytomegalovírus.
- Oxaliplatina, liek proti rakovine pri pokročilej (metastázujúcej) rakovine hrubého čreva alebo konečníka.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Senshio je určený len na použitie u žien po prechode. Tehotné ženy, ženy, ktoré ešte stále môžu mať dieťa alebo ženy, ktoré dojčia, nesmú užívať tento liek. Je to z preto, že nie sú k dispozícii údaje o používaní lieku Senshio u tehotných žien alebo žien pred prechodom, alebo u žien ktoré dojčia.

Ak otehotníte počas užívania lieku Senshio, okamžite to oznámte vášmu lekárovi.

Liečba liekom Senshio sa má okamžite ukončiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Senshio nemá žiaden vplyv alebo má veľmi malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Senshio obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Senshio obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Senshio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta, užívaná ústami, v rovnaký čas každý deň. Senshio sa má užívať s jedlom. Tablety sa majú prehltnúť celé, s jedlom.

Senshio musíte užívať každý deň tak dlho, ako vám to určí váš lekár.

Pacientky s ochorením pečene

Tento liek sa neodporúča používať, ak máte závažne zníženú funkciu pečene.

Ak užijete viac lieku Senshio, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Senshio

Ak zabudnete užiť tabletu, užite zmeškanú tabletu (s jedlom) hneď, ako si na to spomeniete ešte ten istý deň. Neužívajte dve tablety za jeden deň, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Senshio

Ak prestanete užívať Senshio predtým, ako sa poradíte s vaším lekárom, liek vám neprinesie žiadany účinok. Váš lekár vám vysvetlí účinky prerušenia liečby a tiež s vami preberie iné možnosti vašej liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté nežiaduce účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- infekcia genitálií spôsobená plesňou (plesne),
- návaly horúčavy (vrátane nadmerného potenia),
- svalové kŕče,
- výtok z pošvy alebo výtok z genitálií,
- vyrážka,
- bolesť hlavy,
- krvácanie z pošvy.

Menej časté nežiaduce účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- Zhrubnutie steny maternice (endometria) pozorované na ultrazvukovom vyšetrení (endometriálna hypertrofia).
- Alergická reakcia. Príznaky alergickej reakcie môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie kože, vyvýšené fľaky na koži (žihľavka), opuch jazyka a hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehltním.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Senshio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Senshio obsahuje

- Liečivo je ospemifén. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg ospemifénu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: koloidný oxid kremičitý (E551), stearát horečnatý (E578), manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), povidón (E1201), predželatínovaný škrob (kukuričný), sodná soľ karboxymetylskrobu typu A (pozri časť „Senshio obsahuje sodík“)
 - Filmový obal: hypromelóza (E464), monohydrát laktózy (pozri časť „Senshio obsahuje laktózu“), oxid titaničitý (E171), triacetín (E1518), polyetylén glykol (E1521).

Ako vyzerá Senshio a obsah balenia

Senshio 60 mg filmom obalené tablety (tablety) sú oválne bikonvexné biele až šedobiele filmom obalené tablety (približne 12 mm dlhé a 6,45 mm široké), ktoré majú na jednej strane vytlačené číslo „60“.

Sú balené v blistroch z PVC/PVdC-Al a dostupné vo veľkostiach balení 7, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holandsko

Výrobca

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, RO, SE, SI, SK

Shionogi B.V.
Tel/Tel./Тел./Tlf./Tél/Puh/Sími/Τηλ:
+31 (0)20 703 8327
contact@shionogi.eu

DE

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

ES

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

IT

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

PT

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

FR

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.