

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Senshio 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg ospemifena.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,82 mg laktoze v obliki monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Ovalne, bikonveksne, bele do belkaste, filmsko obložene tablete z dimenzijami 12 mm x 6,45 mm, z vtisnjeno oznako "60" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Senshio je indicirano za zdravljenje zmerne do hude simptomatske atrofije vulve in vagine (VVA – vulvar and vaginal atrophy) pri ženskah po menopavzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 60 mg tableta enkrat na dan s hrano, vsak dan ob istem času.

Če bolnica pozabi vzeti tableto, jo naj vzame skupaj s hrano takoj, ko se spomni. Na isti dan bolnica ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Starejše bolnice

Pri bolnicah, starih več kot 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnicah z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnicah z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Ospemifena niso preučili pri bolnicah s hudo jetrno okvaro, zato se uporaba zdravila Senshio pri teh bolnicah ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo z ospemifenom ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja zmerne do hude simptomatske VVA pri ženskah po menopavzi.

Način uporabe

peroralna uporaba

Enkrat na dan se pogoltne ena tableta skupaj s hrano; jemlje naj se vsak dan ob istem času.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna venska trombembolična bolezen ali venski trombembolični dogodki (VTE – venous thromboembolic events) v anamnezi, vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in trombozo mrežnične vene.
- Nepojasnjena krvavitev iz nožnice.
- Bolnice s sumom na raka na dojki ali bolnice, ki se aktivno zdravijo zaradi raka na dojki (vključno z adjuvantno terapijo) (glejte poglavje 4.4).
- Aktivna malignost, odvisna od spolnih hormonov (npr. rak endometrija) ali sum nanjo.
- Bolnice z znaki ali simptomi hiperplazije endometrija; varnosti v tej skupini bolnic niso ustrezno preučili.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zdravljenje vulvarne in vaginalne atrofije se lahko ospemifen uvede le zaradi simptomov, ki slabo vplivajo na kakovost življenja, npr. disparevnijo in suhost nožnice. V vseh primerih je treba vsaj enkrat na leto opraviti skrbno presojo tveganj in koristi ob upoštevanju drugih simptomov menopavze, učinkov na tkivo maternice in dojk ter trombemboličnih in cerebrovaskularnih tveganj. Zdravljenje z ospemifenom se sme nadaljevati le tako dolgo, dokler so koristi večje od tveganj.

Izsledki preiskav na endometriju

V kliničnih študijah so po 12 mesecih opazili povprečno odebelitev endometrija za 0,8 mm (ocenjeno z ultrazvokom, kot določa protokol), pojav krvavitev ali krvavkastega izcedka iz nožnice pa se v skupini, zdravljeni z ospemifenom ni povečal v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. Če pride do pojava krvavitev ali krvavkastega izcedka med zdravljenjem oziroma se pojav nadaljuje po prekinitvi zdravljenja, je treba to vedno preiskati, morda tudi z biopsijo endometrija, da se izključi malignost na endometriju. Incidenca hiperplazije endometrija je bila 0,3% (1 primer na 317 biopsij) po 1 letu zdravljenja z zgornjo 95-odstotno mejo zaupanja 1,74% (glejte poglavje 5.1). Pri ženskah po menopavzi, ki so se z ospemifenom zdravile do 1 leto, so pri 0,4% poročali o benignih polipih endometrija v primerjavi z 0,2% žensk, ki so prejemale placebo.

Venski trombembolični dogodki (VTE)

Tveganje za VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija) se poveča z drugimi selektivnimi modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM – selective estrogen receptor modulators). Tveganja za VTE, povezane z ospemifenom, ni mogoče izključiti. Na splošno pripoznan dejavniki tveganja za VTE vključujejo starost, družinsko anamnezo, hudo debelost (ITM > 30 kg/m²) in sistemski eritematozni lupus (SLE – systemic lupus erythematosus). Tveganje za VTE se začasno poveča s podaljšano imobilizacijo, hujšo poškodbo ali večji kirurški poseg. Ospemifen je treba ukiniti vsaj 4 do 6 tednov pred dolgotrajno imobilizacijo in med njo (npr. okrevanje po operaciji, dolgotrajno ležanje v postelji). Zdravljenje smemo znova uvesti šele, ko je bolnica že povsem pokretna.

Če se VTE razvije po začetku zdravljenja, je treba z zdravljenjem takoj prenehati. Bolnicam je treba svetovati, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom, če doživijo možne trombembolične simptome (npr. boleča oteklina noge, nenadna bolečina v prsnem košu, dispneja).

Cerebrovaskularni dogodki

Tveganja za cerebrovaskularne dogodke se morda poveča z drugimi SERM. Tveganja za cerebrovaskularne dogodke, povezane z ospemifenom, ni mogoče izključiti. To je treba upoštevati pri predpisovanju ospemifena ženskam po menopavzi z možgansko kapjo v anamnezi ali drugimi pomembnimi dejavniki za možgansko kap.

Obstoječa ginekološka patologija razen znakov atrofije vagine

Pri bolnicah z drugimi ginekološkimi boleznimi so podatki iz kliničnih preskušanj glede uporabe ospemifena omejeni. Vsako dodatno patologijo je priporočljivo raziskati in ustrezno zdraviti pred uvedbo ospemifena.

Rak na dojki

Ospemifena niso uradno preučili pri ženskah z rakom dojke v anamnezi. Podatki o sočasni uporabi z zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje raka dojke v zgodnji fazi ali napredovalega raka dojke, niso na voljo. Ospemifen se zato lahko za zdravljenje VVA uporablja le po končanem zdravljenju raka dojke, vključno z adjuvantnim zdravljenjem.

Vročinski oblivi

Ospemifen lahko poveča incidenco vročinskih oblivov in ni učinkovito pri zmanjševanju vročinskih oblivov, povezanih s pomanjkanjem estrogena. Pri nekaterih asimptomatskih bolnicah se lahko vročinski oblivi pojavijo po začetku zdravljenja. Približno 1% oseb je klinični program 2./3. faze prekinil zaradi vročinskih oblivov.

Sočasna uporaba ospemifena s flukonazolom

Pri sočasni uporabi ospemifena s flukonazolom je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5). Če je to potrebno zaradi slabšega prenašanja, je treba uporabo ospemifena ustaviti, dokler traja zdravljenje s flukonazolom.

Vsebnost laktoze

Zdravilo Senshio vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

Zdravilo Senshio vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na ospemifen

Flukonazol, zmeren zaviralec CYP3A4/zmeren zaviralec CYP2C9/močan zaviralec CYP2C19, je površino pod krivuljo (AUC – area under the curve) ospemifena povečal za 2,7-krat. Ti rezultati kažejo, da je pričakovati, da bo sočasna uporaba ospemifena s katerim koli zdravilom, ki zavira aktivnost CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol), povečala izpostavljenost ospemifenu na podoben način. Zato se pri sočasni uporabi ospemifena s flukonazolom priporoča previdnost. V primeru slabega prenašanja ospemifena je treba uporabo ustaviti, dokler traja zdravljenje s flukonazolom.

Ketokonazol, ki je močan zaviralec CYP3A4 in zmeren zaviralec P-glikoproteina, je AUC ospemifena povečal za 1,4-krat. To povečanje ne velja kot klinično pomembno glede na inherentno farmakokinetično variabilnost ospemifena. Zato ni razloga pričakovati, da bi močni zaviralci CYP3A4

povzročili klinično pomembno spremembo izpostavljenosti ospemifenu. Sočasni uporabi zdravila ospemifena z močnimi/zmernimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogniti pri bolnicah, za katere je znano ali pri katerih obstaja sum, da imajo slabo presnovo s CYP2C9 na podlagi genotipizacije ali predhodne anamneze/izkušenj z drugimi substrati CYP2C9.

Rifampicin, močan induktor encimov CYP3A/CYP2C9, je zmanjšal AUC ospemifena za 58%. Zato je pričakovati, da bi sočasna uporaba ospemifena z močnimi induktori encimov, kot so karbamazepin, fenitoin, šentjanževka in rifabutin, zmanjšala izpostavljenost ospemifenu, kar lahko zmanjša klinični učinek.

Zaviranje UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 ali UGT1A8 lahko potencialno vpliva na glukoronidacijo ospemifena in/ali 4-hidroksiospemifena.

Pri zdravih osebah sočasna uporaba peroralnega omeprazola, zdravila, ki povečuje pH v želodcu, ne vpliva na absorpcijo ospemifena.

Učinki ospemifena na druga zdravila

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene z vzorci substratov za CYP2C9 (varfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19 in CYP3A4 (omeprazol) ter CYP2B6 (bupropion). Ospemifen ni povzročil klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti substratom, kar kaže na to, da ospemifen ne vpliva na aktivnosti encimov *in vivo* v klinično pomembnem obsegu.

Ospemifen in njegov glavni presnovek, 4-hidroksiospemifen, sta *in vitro* zavrla prenašalec organskih kationov (OCT – organic cation transporter)1 v klinično pomembnih koncentracijah. Zato lahko ospemifen poveča koncentracije zdravil, ki so substrati OCT1 (npr. metformin, aciklovir, ganciklovir in oksaliplatin).

Ospemifen in 4-hidroksiospemifen sta *in vitro* zavrla glukoronidacijo v glavnem prek UGT1A3 in UGT1A9 v klinično pomembnih koncentracijah. Sočasno jemanje ospemifena in zdravil, ki se v glavnem presnavljajo prek UGT1A3 in UGT1A9, lahko vpliva na farmakokinetiko teh zdravil, zato je pri sočasnem jemanju potrebna previdnost.

Varnosti ospemifena pri sočasni uporabi z estrogeni ali drugimi SERM, kot so tamoksifen, toremifen, bazedoksifen in raloksifen, niso preučili, zato se sočasna uporaba ne priporoča.

Zaradi lipofilnosti in absorpcijskih značilnosti medsebojnega delovanja med ospemifenom in zdravili, kot je orlistat, ni mogoče izključiti. Zato se priporoča previdnost, če se ospemifen kombinira z orlistatom. Potrebno je klinično spremljanje zmanjšane učinkovitosti ospemifena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Senshio se uporablja le pri ženskah po menopavzi in se ne sme uporabljati za ženske v rodni dobi. Če med zdravljenjem z ospemifenom pride do nosečnosti, je treba ospemifen takoj prenehati uporabljati.

Podatkov o uporabi ospemifena pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Zdravilo Senshio se med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Senshio nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogostejše poročali, so bili vročinski oblivi (7,5%).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po prednostnih izrazih in organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki, $< 1/10\,000$, neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	vulvovaginalna kandidiaza/ mikotične okužbe	-
Bolezni imunskega sistema	-	preobčutljivost na zdravilo ^b , preobčutljivost ^b , otekel jezik
Bolezni živčevja	glavobol ^c	
Žilne bolezni	vročinski oblivi ^d	-
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj (vključno z eritematoznim izpuščajem, generaliziranim izpuščajem)	pruritus urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	-
Motnje reprodukcije in dojk	izcedek iz nožnice, izcedek iz spolovil, vaginalna krvavitev	hipertrofija endometrija ^a (ultrazvočno ugotovljen odebeljen endometrij)

^a Hipertrofija endometrija je izraz iz slovarja MedDRA, ki pomeni odebelitev endometrija, ugotovljeno v ultrazvočnem pregledu.

^b Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z neželenimi učinki, naštetimi pod boleznimi kože in podkožja, oteklim jezikom, faringealnim edemom in zoženjem žrela.

^c Pogostnost glavobola, navedeno v preglednici, so izračunali iz kliničnih preskušanj faze 2/3, v katerih je bila pogostnost med skupinama z ospemifonom v odmerku 60 mg (5,4 %) in placebom (5,9 %) primerljiva.

^d Vročinski oblivi, vključno s hiperhidrozo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ospemifen so dajali osebam v enkratnih odmerkih do 800 mg na dan ter v ponavljajočih odmerkih do 240 mg/dan 7 dni in do 200 mg/dan 12 tednov. Specifičnega antidota za ospemifen ni. Ob prevelikem odmerjanju se uvedejo podporni ukrepi na podlagi znakov in simptomov bolnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, selektivni modulatorji estrogenskega receptorja, oznaka ATC: G03XC05

Farmakodinamični učinki

Ospemifen je nesteroidni selektivni modulator estrogenskih receptorjev.

Zmanjšanje ravni estrogena po menopavzi povzroči VVA, za kar je značilen upad dozorevanja epitelijskih celic nožnice, progresivno zmanjšanje vaskularnosti tkiva nožnice in manjše vlaženje. Zmanjša se tudi vsebnost glikogena v epitelijskih celicah nožnice, kar povzroči zmanjšanje kolonizacije laktobacilov in povečanje pH nožnice. Te spremembe povzročijo klinične znake, ki vključujejo suho in pordelo nožnico, petehije, bledico in krhkost sluznice. Te spremembe lahko povzročijo tudi kronične simptome, povezane z VVA, med katerima sta najpogostejša suhost nožnice in disparevnija.

Pri biološkem delovanju ospemifena sodeluje vezava ospemifena in njegovega glavnega presnovka na estrogenske receptorje. Relativni doprinos presnovka k farmakološkemu učinku je ocenjen na približno 40%. Z vezavo se aktivirajo nekatere estrogenske poti (agonizem) in blokirajo druge estrogenske poti (antagonizem). Profil biološke aktivnosti pri ljudeh je v glavnem posledica izhodiščne spojine.

Predklinični izsledki kažejo, da ospemifen in njegov glavni presnovek učinkujeta podobno kot estrogen in v nožnici povečata dozorevanje celic in nastajanje sluzi v epiteliju nožnice. V mlečni žlezi imajo predvsem antagonistični učinek na estrogen. V kosteh ima ospemifen aktivnost, podobno agonistični. V maternici imata ospemifen in njegov glavni presnovek šibek delno agonističen/antagonističen učinek. Ti predklinični izsledki so skladni s kliničnimi preskušnji, v katerih je ospemifen pokazal koristi na fiziologijo nožnice brez očitnega estrogenu podobnega učinka na tkivo dojke (glejte podnaslov »Klinična učinkovitost in varnost«).

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost in varnost ospemifena sta bili prvenstveno ugotovljeni v dveh multicentričnih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki sta trajali 12 tednov (preskušnji 15-50310 in 15-50821) in v tretjem dolgoročnem preskušanju varnosti, ki je trajalo 52 tednov (preskušanje 15-50718) pri bolnicah po menopavzi z VVA. V teh preskušanjih je skupaj 1102 oseb prejemale 60 mg ospemifena in 787 oseb je prejemale placebo.

V dveh 12-tedenskih študijah (preskušnji 15-50310 in 15-50821) je 739 bolnic prejemale ospemifen in 724 bolnic je prejemale placebo. Vsi bolnice so prejemale nehormonski vaginalni lubrikant za uporabo po potrebi, zato je bil učinek na opazovani dogodek učinkovitosti v skupini, zdravljeni z ospemifenom, ocenjen dodatno k učinku, doseženemu s samim lubrikantom. Študijska populacija je bila sestavljena iz pretežno zdravih žensk po menopavzi, starih med 41 in 80 leti (povprečna starost = 59 let), ki so imele ob izhodišču $\leq 5,0\%$ površinskih celic v brisu nožnice, pH nožnice $> 5,0$ in ki so imele vsaj en zmeren ali hud simptom VVA, pri čemer so bolnice izbrale simptom, ki je bil najbolj moteč (MBS – most bothersome symptom). Sprememba od izhodišča je bila ocenjena še za štiri sočasno opazovane dogodke: odstotek parabazalnih celic in površinskih celic v nožničnega brisa, nožnični pH ter MBS za VVA (suhost ali disparevnija).

Dolgoročna študija (preskušanje 15-50718) je bila 52-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija varnosti in učinkovitosti pri 426 ženskah po menopavzi z neokrnjeno maternico. Med 426 osebami, vključenimi v študijo, je bilo 363 (85,2%) oseb randomiziranih v skupino, ki je enkrat na dan prejemale peroralne odmerke ospemifena 60 mg, 63 (14,8%) oseb pa je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejemale placebo. Povprečna starost udeleženk je bila 61,7 let za skupino z ospemifenom 60 mg in 62,9 let za skupino s placebom.

Klinična učinkovitost

Fiziološki odzivi (objektivna merila)

Ospemifen (OSP) je izboljšal fiziološke spremembe po menopavzi. V dveh ločenih 12-tedenskih ključnih preskušanjih (preskušnji 15-50310 in 15-50821) je bil ospemifen povezan s statistično značilnim povprečnim zmanjšanjem od izhodišča v odstotku parabazalnih celic in nožničnega pH in s statistično značilnim povprečnim povečanjem od izhodišča v odstotku površinskih celic v primerjavi s placebom ($P < 0,001$ za vsak parameter) v 4. in 12. tednu. To izboljšanje v objektivnih merilih (površinske in parabazalne celice in pH) so se pri ženskah, zdravljenih z ospemifenom, ohranile v dolgoročni študiji do 52 tednov. Velikost učinka je bila v vseh treh preskušanjih (preskušanjih 15-50310 in 15-50821 in 15-50718) podobna.

Simptomi (subjektivna merila)

Najbolj moteč simptom (MBS) je bil ocenjen ob izhodišču in v 4. in 12. tednu z naslednjimi ocenami resnosti: brez = 0, blag = 1, zmeren = 2, resen = 3. V preglednici 2 je prikazana povprečna sprememba v rezultatu resnosti MBS po 12. tednih s povezanim statističnim testiranjem za razliko v primerjavi s placebom za preskušnji 15-50310 in 15-50821.

Preglednica 2: Analiza primarne učinkovitosti – sprememba najbolj motečega simptoma od izhodišča do 12. tedna (ITT, LOCF)

Študija	Suhost			Disparevnija		
	60 mg OSP	Placebo	vrednost p (P)	60 mg OSP	Placebo	vrednost p (P)
Preskušanje 15-50310	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
Preskušanje 15-50821	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

V preglednici 3 je prikazan odstotek oseb, ki so poročale o spremembi MBS v 12. tednu.

„Izboljšanje“ je bilo opredeljeno kot zmanjšanje ocene resnosti za 1 ali več.

„Olajšanje je bilo opredeljeno kot brez simptomov ali le z blagimi simptomi v 12. tednu.

„Bistveno izboljšanje“ je bilo omejeno na bolnice, ki so imele ob izhodišču zmeren ali resen MBS in pri katerih se je ocena spremenila iz hude v blago ali hude v zmerno ali brez simptoma.

Preglednica 3. Odstotek bolnic z izboljšanjem, olajšanjem ali bistvenim izboljšanjem MBS po 12. tednu jemanja ospemifena v primerjavi s placebom (ITT, LOCF)

	Izboljšanje		Olajšanje		Bistveno izboljšanje	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Preskušanje 15-50310	74,6%	57,7%	66,1%	49,0%	42,4%	26,9%
Suhost	P = 0,0101		P = 0,0140		P = 0,0172	
Preskušanje 15-50821	70,6%	68,2%	61,9%	53,2%	46,3%	34,3%
Suhost	P = 0,7134		P = 0,1380		P = 0,0385	
Preskušanje 15-50310	68,3%	54,1%	57,5%	41,8%	40,8%	29,5%
Disparevnija	P = 0,0255		P = 0,0205		P = 0,0799	
Preskušanje 15-50821	79,9%	63,9%	63,0%	47,4%	52,8%	38,7%
Disparevnija	P = 0,0000		P = 0,0001		P = 0,0006	

V obeh preskušanjih so opazili trend v izboljšanju MBS od izhodišča do 4. tedna v korist ospemifena v primerjavi s placebom, čeprav razlika ni bila statistično značilna.

Klinična varnost

V vseh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih ospemifena se je globoka venska tromboza pojavila s pogostnostjo približno 3,65 primerov na 1000 bolnic-let z uporabo 60 mg ospemifena (95-% interval zaupanja 0,44 do 13,19) v primerjavi s 3,66 primerov na 1000 bolnic-let za placebo (95-% interval zaupanja 0,09 do 20,41; relativno tveganje je 1,0).

Varnost za endometrij pri ženskah so ocenili ob izhodišču in v 12. tednu v dveh 12-tedenskih študijah 3. faze (preskušanja 15-50310 in 15-50821: ospemifen, n = 302; placebo, n = 301). Za osebe, ki so dokončale podaljšano študijo preskušanja 15-50310 (ospemifen, n = 41; placebo, n = 18) in za osebe v dolgoročni 52-tedenski študiji varnosti (preskušanje 15-50718: ospemifen, n = 276; placebo, n = 46), je bila varnost za endometrij ocenjena z biopsijo endometrija ob izhodišču in v 12. mesecu. Skupaj je bila biopsija ob izhodišču in v 52. tednu opravljena pri 317 osebah, ki so dobivale ospemifen in pri 64 osebah, ki so dobivale placebo. V nobeni časovni točki niso poročali o primerih hiperplazije endometrija.

Pri eni sami osebi (0,3%) se je razvila hiperplazija endometrija v skupini z ospemifenom (enostavna hiperplazija brez atipije) 88 dni po zadnjem odmerku zdravila v študiji. Pri nobeni osebi v nobeni skupini se ni med preskušanja razvil rak endometrija ali rak dojke. V vseh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih ni bilo značilnih razlik med ospemifenom in placebom v neželenih dogodkih, povezanih z dojkami. Incidenca nenormalnih, a klinično nepomembnih izsledkov pri palpaciji dojk in na mamografiji se je v 1-letni študiji pri populaciji z ospemifenom 60 mg zmanjšala (preskušanje 15-50718) z 1,6% do 0,6% oz. z 11,8% do 8,1%. Nasprotno pa so se nenormalni, klinično nepomembni izsledki na mamografiji v populaciji s placebom povečali s 6,5% do 8,3%. Nenormalnih izsledkov palpacije dojk v skupini s placebom ob izhodišču ali ob koncu študije ni bilo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ospemifenom za vse podskupine pediatrične populacije z VVA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ospemifen se po peroralnem dajanju s hrano hitro absorbira s T_{max} približno 3–4 ure po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ospemifena ni bila ugotovljena. Povprečna C_{max} in AUC_{0-24hr} ospemifena sta bili 785 ng/ml oz. 5448 ng•uro/ml po ponavljajočih odmerkih 60 mg ospemifena enkrat na dan s hrano.

Pri jemanju ospemifena z obrokom z visoko vsebnostjo maščob je C_{max} večji za 2,5-krat in AUC za 1,9-krat, spremenljivost pa je v primerjavi z uporabo na tešče manjša. Pri obroku z nizko vsebnostjo maščob se je izpostavljenost ospemifenu povečala za približno dvakrat, obrok z visoko vsebnostjo maščob pa je povzročil približno trikratno zvišanje izpostavljenosti ospemifenu v dveh študijah učinka hrane s formulacijami tablet, ki so se razlikovale od komercialne formulacije. Jemanje ospemifena se priporoča skupaj s hrano in vsaj dan ob istem času.

Porazdelitev

Ospemifen in 4-hidroksiospemifen se močno (oba > 99%) vežeta na serumske beljakovine. Porazdelitev [^{14}C]-ospemifena (< 3%) in [^{14}C]-4-hidroksiospemifena (< 2%) med plazmo in krvnimi celicami je majhna. Navidezni porazdelitveni volumen je 448 l.

Biotransformacija

Ospemifen in njegov glavni presnovek, 4-hidroksiospemifen, se presnavljata po več presnovnih poteh, pri čemer so glavni encimi, ki so vključeni v presnovo UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 in UGT1A8 ter CYP2C9, CYP3A4 in CYP2C19. V študiji utežnega razmerja pri ljudeh so opazili, da je glavni presnovek, 4-hidroksiospemifen, predmet izločanja, omejenega s hitrostjo nastajanja (s podobnim $t_{1/2}$ kot izhodišča spojina). Glavni radioaktivni komponenti v plazmi in blatu sta bili ospemifen in glavni presnovek 4-hidroksiospemifen. Ospemifen in 4-hidroksiospemifen sta predstavljala približno 20% oz. 14% skupne radioaktivnosti v serumu. Pri populacijskem pristopu je bil navidezni skupni telesni očistek 9,16 l/uro.

In vitro ospemifen in 4-hidroksiospemifen nista zavirala ali inducirala aktivnosti encimov CYP450 v klinično pomembnih koncentracijah. Ospemifen in 4-hidroksiospemifen sta *in vitro* zavrla glukoronidacijo prek UGT1A3 in UGT1A9 v klinično pomembnih koncentracijah. V študijah *in vitro* je ospemifen šibak zaviralec CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 in CYP2D6. Študije *in vitro* so nadalje pokazale, da je ospemifen šibak induktor CYP2B6 in CYP3A4. V študijah *in vitro* ospemifen in 4-hidroksiospemifen nista zavirala P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein), polipeptida organskega prenašalca anionov (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, organskega prenašalca anionov (OAT)1, OAT3 ali izlivnih črpalk žolčnih soli (BSEP – bile salt export pump) v klinično pomembnih koncentracijah. Ni znano, ali je ospemifen v črevesju substrat za BCRP. Zato je pri sočasni uporabi ospemifena z zaviralcem BCRP potrebna previdnost.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas ospemifena pri ženskah po menopavzi je približno 25 ur. Po peroralni uporabi [3 -H]-ospemifena na tešče so 75% odmerka izolirali iz blata in 7% odmerka iz urina. Manj kot 0,2% odmerka ospemifena se je nespremenjenega izločilo v urin. Po enkratni peroralni uporabi 60 mg ospemifena ob zaužitju s hrano se je v blatu izločilo 17,9% danega odmerka v obliki ospemifena, 10,0% v obliki 4-hidroksiospemifena in 1,4% v obliki 4'-hidroksiospemifena. Ni znano, kaj se zgodi s preostalim deležem, vendar verjetno nastajajo presnovki glukuronida.

Linearnost/nelinearnost

Ospemifen kaže ob zaužitju s hrano linearno farmakokinetiko znotraj razpona odmerkov od 60 mg do 240 mg.

Posebne populacije

Starost

V razponu preučevane starosti (40–80) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ospemifena. Prilagajanje odmerka pri starejših bolnicah ni potrebno.

Pediatrična populacija

Z ospemifenom niso izvajali farmakokinetičnih študij pri pediatrični populaciji.

Ledvična okvara

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja, saj se manj kot 0,2% odmerka ospemifena nespremenjenega izloči v urin. Pri bolnicah s hudo ledvično okvaro se je izpostavljenost ospemifenu povečala za približno 20% v primerjavi s kontrolno skupino zdravih oseb. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki med osebami s hudo ledvično okvaro in zdravimi osebami niso opazili. Ta razlika ne šteje kot klinično pomembna, zato odmerka pri bolnicah z ledvično okvaro ni treba prilagajati.

Jetrna okvara

Ospemifen se primarno presnavlja v jetrih. V primerjavi s kontrolno skupino zdravih oseb so ugotovili, da na farmakokinetiko ospemifena le malo vpliva blaga ali zmerna okvara jeter (razred po

Child-Pughu 5–9). Pri bolnicah z zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost ospemifenu in 4-hidroksiospemifenu približno 30% oz. 70% višja. Te spremembe v farmakokinetiki ospemifena zaradi blage jetrne okvare ne veljajo kot klinično pomembne glede na inherentno farmakokinetično variabilnost ospemifena. Pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Farmakokinetike ospemifena niso ovrednotili pri bolnicah s hudo jetrno okvaro (razred po Child-Pughu > 9).

Spol

Zdravilo Senshio je indicirano samo pri ženskah po menopavzi.

Rasa

Farmakokinetične razlike zaradi rase so preučili pri 1091 ženskah po menopavzi, vključno s 93,1% belk, 3,9% črnk, 1,8% Azijk in 1,1% pripadnic drugih ras v preskušanih VVA. Med temi skupinami niso opazili vidnih razlik v koncentracijah ospemifena v plazmi, vendar pa vpliva rase ni mogoče dokončno ugotoviti.

Bolnice s slabo presnovo s CYP2C9

Pri presnovi ospemifena sodelujeta tako CYP2C9 kot CYP3A4. Sočasna uporaba ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, je povečala AUC ospemifena za 1,4-krat. Pri bolnicah s slabo presnovo s CYP2C9 lahko sočasno dajanje zaviralcev CYP3A4 v večjem obsegu poveča sistemsko koncentracijo ospemifena. Zato se je treba sočasnemu dajanju ospemifena z močnimi/zmernimi zaviralci CYP3A4 pri bolnicah, za katere je znano ali pri se sumi, da imajo slabo presnovo s CYP2C9 na podlagi genotipiziranja ali z obstoječo anamnezo/izkušnji z drugimi substrati CYP2C9, izogniti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri miših, podganah, psih in opicah cynomolgus so bili glavni ciljni organi toksičnosti jajčniki, maternica in jetra. Spremembe, povezane z ospemifenom, so vključevale folikularne ciste na jajčnikih, stromalno atrofijo endometrija in hipertrofijo/hiperplazijo endometrija, kar je skladno s farmakološko aktivnostjo ospemifena pri živalih z intaktnim, normalnim ciklom. Pri hipertrofiji jetrnih hepatocitov ali povečanem kopičenju glikogena so opazili zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in alkalne fosfataze (ALP). Ti izsledki so na splošno značilno za indukcijo izoencimov CYP in se obravnavajo kot odziv zaradi prilagoditve brez kakršnih koli histopatoloških znakov poškodbe jeter. Pri ženskah po menopavzi, ki so se v kliničnih študijah zdravile z ospemifenom, niso opazili sprememb biokemičnih parametrov v krvi, kot sta vrednost ALT ali ALP. Povzeto velja, da so spremembe na jetrih, ki so jih opazili pri eksperimentalnih živalih v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, prilagoditvene spremembe zaradi indukcije encimov; ker ni nobenih kliničnih znakov, pa ni verjetno, da bi predstavljale skrb za varnost pri ljudeh.

V standardnem nizu testov *in vitro* in *in vivo* ospemifen ni bil mutagen ali klastogen.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri mišjih samicah je ospemifen povzročil z zdravljenjem povezano povečanje novotvorb na nadledvični žlezi in jajčnikih. Sistemska izpostavljenost (AUC) pri teh odmerkih je bila 2,1-, 4,0- in 4,7-krat večja kot AUC pri ženskah po menopavzi, ki so prejemale 60 mg/dan. V nadledvični žlezi je bila večja pogostnost tumorjev subkapsularnih celic nadledvične žleze in adrenokortikalnih tumorjev pri živalih, ki so dobivale velike odmerke. Na jajčnikih so v vseh skupinah, ki so dobivale zdravilo, opazili povečanje gonadnih stromalnih tumorjev, tubulostromalnih tumorjev, tumorjev granuloznih celic in luteomov.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so pri vseh ravneh odmerkov ospemifena opazili očitno povečanje večinoma benignih tumorjev timusa. Ta učinek je bil verjetno posledica antiestrogenskega učinka ospemifena v tem ciljnem tkivu, kar je oslabilo proces fiziološke involucije (atrofije) timusa, ki ga je povzročil estrogen z začetkom med puberteto. V jetrih so pri vseh ravneh odmerka ospemifena zabeležili povečanje hepatocelularnih tumorjev. Sistemska izpostavljenost (AUC) pri uporabljenih odmerkih je bila 0,3-, 1,0- in 1,2-krat tolikšna kot AUC pri ženskah po menopavzi, ki so prejemale 60 mg/dan.

Prevladuje splošno mnenje, da je razvoj tumorjev v teh študijah rezultat hormonskega mehanizma, specifičnega za glodavce, ki so jim zdravilo dajali v reproduktivnem obdobju življenja; ni verjetno, da bi imeli ti izsledki kakršen koli klinični pomen pri ženskah po menopavzi.

Ospemifen pri podganah ali kuncih ni bil teratogen. V študiji razmnoževanja, kjer so v dveh generacijah spremljali vpliv na razvoj pred rojstvom in po njem, je ospemifen povzročil povečanje izgub po implantaciji, večje število mrtvorojenih mladičev in večjo incidenco izgube mladičev po rojstvu v generaciji F1. V F0 maternalni generaciji so opazili močno podaljšano gestacijo. Vendar pa so bile vse izpostavljenosti veliko pod nameravano izpostavljenostjo ljudi. Velja, da so opaženi učinki na razmnoževanje povezani z aktivnostjo estrogenskih receptorjev ospemifena. Študij plodnosti niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

koloidni silicijev dioksid (E 551)
magnezijev stearat (E 578)
manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza (E 460)
povidon (E 1201)
predgelirani škrob (koruzni)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Filmska obloga

hipromeloza (E 464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E 171)
triacetin (E 1518)
makrogoli (E 1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVdC/aluminijev pretisni omot.

Velikosti pakiranja so 7, 28 ali 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. januar 2015
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR-i)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Senshio 60 mg filmsko obložene tablete
ospemifen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg ospemifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/978/001 7 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/978/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/978/003 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Senshio

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Senshio 60 mg filmsko obložene tablete
ospemifen

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shionogi

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon
tor
sre
čet
pet
sob
ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Senshio 60 mg filmsko obložene tablete ospemifen

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Senshio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Senshio
3. Kako jemati zdravilo Senshio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Senshio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Senshio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Senshio vsebuje učinkovino ospemifen. Ospemifen sodi v skupino zdravil, ki ne vsebujejo hormonov, imenovanih selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM – selective estrogen receptor modulators).

Zdravilo Senshio se uporablja za zdravljenje žensk z zmernimi do hudimi pomenopavznimi simptomi v nožnici in izven nje, kot so srbečica, suhost, sklenje in boleči spolni odnosi (disparevnija). To je znano kot atrofija vulve in vagine. Povzročajo jo znižane ravni ženskega hormona estrogena v telesu. Posledica je tanjšanje nožničnih sten. Po menopavzi (pomenopavzno) se to zgodi naravno.

Zdravilo Senshio deluje na podoben način kot nekateri koristni učinki estrogena in pomaga pri izboljšanju teh simptomov in vzrokov za atrofijo vulve in vagine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Senshio

Ne jemljite zdravila Senshio

- če ste alergični na ospemifen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate ali ste kdaj koli imeli strdek v žili (trombozo), na primer v nogah (globoka venska tromboza), pljučih (pljučna embolija) ali očesih (tromboza očesne mrežnice).
- če imate nepojasnjene krvavitve iz nožnice.
- če zdravnik sumi, da imate raka dojke ali se zdravite zaradi raka dojke.
- če vaš zdravnik meni, da imate ali se zdravite zaradi raka, občutljivega na estrogen, kot je rak maternice.
- če imate pretirano odebeljeno maternično sluznico, kot je hiperplazija endometrija.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ko se začnete zdraviti z zdravilom Senshio, morate hoditi na redne preglede k zdravniku (vsaj enkrat na leto). Na teh pregledih se z zdravnikom pogovorite o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Senshio.

Če kar koli od navedenega velja za vas, se **pred začetkom jemanja zdravila Senshio posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.**

- Kateri od bližnjih sorodnikov je kadar koli imel krvni strdek v nogah, pljučih ali drugem organu.
- Ste močno predebeli (indeks telesne mase (ITM) $> 30 \text{ kg/m}^2$).
- Imate avtoimunsko bolezen, imenovano sistemski eritematozni lupus.
- Če ste imeli možgansko kap (cerebrovaskularni infarkt) ali če vam je zdravnik povedal, da je pri vas veliko tveganje, da jo boste imeli.
- Če trpite zaradi kakršne koli druge ginekološke bolezni poleg atrofije vulve in vagine.
- Če ste kadar koli imeli raka dojke.

Med jemanjem zdravila Senshio

- Če dlje časa ne morete hoditi ali dlje časa sedite v istem položaju zaradi večje operacije, poškodbe ali bolezni, lahko to prepreči dober krvni obtok in začasno poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov. Takoj se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam lahko priporoči, da vsaj 4 do 6 tednov pred večjo operacijo ali med daljšo nepokretnostjo, npr. zaradi poškodbe ali bolezni, prenehate z zdravljenjem. Zdravljenje z zdravilom Senshio se lahko nadaljuje takoj, ko ste ponovno mobilni, v dogovoru z zdravnikom.
- Če se med jemanjem zdravila Senshio ali kmalu po tem, ko ste ga prenehali jemati, pojavi kakršna koli krvavitev iz nožnice, **se posvetujte z zdravnikom.**
- Če se pojavijo znaki krvnih strdkov, kot so boleča oteklina ali rdečina nog, nenadna bolečina v prsnem košu, težave z dihanjem ali možganska kap, **takoj prenehajte jemati zdravilo Senshio in pojdite k zdravniku.**

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnicam. To zdravilo je namenjeno samo ženskam po menopavzi.

Druga zdravila in zdravilo Senshio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Senshio s katerim od naslednjih zdravil

- Estrogeni.
- Vsa druga zdravila, ki sodijo v skupino zdravil, imenovanih SERM, kot so tamoksifen, toremifen, bazedoksifen in raloksifen.

Pred začetkom jemanja zdravila Senshio s katerim od naslednjih zdravil se posvetujte z zdravnikom:

- Flukonazol (peroralno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb), saj lahko to poveča količino ospemifena v vaši krvi. Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Senshio, medtem ko uporabljate flukonazol.
- Katero koli od naslednjih zdravil, ki lahko oslabijo učinek zdravila Senshio:
 - Rifampicin in rifabutin, ki se pogosto uporabljata za zdravljenje tuberkuloze.
 - Karbamazepin in fenitoin, ki se uporabljata za zdravljenje konvulzij/epileptičnih napadov (antikonvulzivi).
 - Šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora, ki se včasih uporablja za zdravljenje depresije.
 - Orlistat, ki se včasih uporablja za zdravljenje debelosti.
- Katero koli od naslednjih zdravil, saj se lahko njihove koncentracije med jemanjem zdravila Senshio povečajo:
 - Metformin, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II.

- Aciklovir, ki se uporablja za zdravljenje herpesa na ustnicah in genitalnega herpesa.
- Ganciklovir, ki se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzroči virus, imenovan citomegalovirus.
- Oksaliplatin, zdravilo proti raku za napredovalega (metastatskega) raka debelega črevesa (kolona) ali danke (rektuma).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravilo Senshio se uporablja samo pri ženskah po menopavzi. Nosečnice, ženske v rodni dobi ali ženske, ki dojijo, ga ne smejo uporabljati, ker ni podatkov o uporabi zdravila Senshio pri nosečnicah, ženskah pred menopavzo ali ženskah, ki dojijo.

Če med jemanjem zdravila Senshio zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika; takoj prenehajte z zdravljenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Senshio nima vpliva ali ima zelo majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Senshio vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Senshio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Senshio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan peroralno, vsak dan ob istem času. Zdravilo Senshio je treba vzeti s hrano. Tableto pogoltnite celo s hrano.

Zdravilo Senshio jemljite vsak dan, toliko časa kot vam naroči zdravnik.

Bolnice z boleznijo jeter

To zdravilo se ne priporoča, če imate hudo zmanjšano delovanje jeter.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Senshio, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet kot bi smeli, to povejte zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Senshio

Če ste pozabili vzeti tableto, vzemite izpuščeno tableto (s hrano) takoj, ko se spomnite, še isti dan. Ne vzemite dveh tablet v enem dnevu, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Senshio

Koristi od učinkov zdravila Senshio ne boste imeli, če ga boste prenehali jemati, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil učinke prenehanja zdravljenja in se z vami pogovoril tudi o drugih možnostih zdravljenja za vas.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- glivična okužba spolovil (gobice)
- vročinski oblivi (vključno s prekomernim potenjem)
- mišični krči
- izcedek iz nožnice ali spolovil
- izpuščaj
- glavobol
- krvavitev iz nožnice

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- odebelitev maternične sluznice (endometrija), ugotovljena pri pregledu z ultrazvokom (hipertrofija endometrija)
- alergijska reakcija. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo izpuščaj, srbečo kožo, izbočene predele kože (koprivnica), otekanje jezika in žrela, ki lahko oteži dihanje ali požiranje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Senshio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Senshio

- Učinkovina je ospemifen. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg ospemifena.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: koloidni silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat (E 578), manitol (E 421), mikrokristalna celuloza (E 460), povidon (E 1201), predgelirani škrob (koruzni), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Senshio vsebuje natrij«).
 - Filmska obloga: hipromeloza (E 464), laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Senshio vsebuje laktozo«), titanov dioksid (E 171), triacetin (E 1518), polietilenglikol (E 1521).

Izgled zdravila Senshio in vsebina pakiranja

Zdravilo Senshio 60 mg filmsko obložene tablete (tablete) so ovalne, bikonveksne, bele do belkaste, filmsko obložene tablete (dolge približno 12 mm in široke približno 6,45) z vtisnjeno oznako "60" na eni strani.

Pakirane so v pretisne omote in na voljo v velikostih pakiranja 7, 28 ali 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017 CA Amsterdam
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.