

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Senshio 60 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg ospemifen.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,82 mg laktos som monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett (tablett).

Ovala, bikonvexa, vita till benvita, filmdragerade tabletter i dimensionerna 12 mm x 6,45 mm, präglade med "60" på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Senshio är avsett för behandling av måttlig till svår symtomatisk vulva- och vaginalatrofi (VVA) hos postmenopausala kvinnor.

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

#### Dosering

Rekommenderad dos är en 60 mg tablett en gång dagligen med mat som tas vid samma tid varje dag.

Om en dos glöms bort, ska den tas med mat så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos ska inte tas samma dag.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter som är äldre än 65 år (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Ospemifen har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas inte användning av Senshio hos sådana patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av ospemifen för en pediatrisk population för indikationen för behandling av måttlig till svår symtomatisk VVA hos postmenopausala kvinnor.

#### Administreringssätt

Oral användning.

En tablett ska sväljas hel en gång dagligen med mat och ska tas vid samma tid varje dag.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående eller tidigare venösa tromboemboliska händelser (VTE), inklusive djup ventrombos, lungemboli och retinal ventrombos.
- Oförklarlig vaginal blödning.
- Patienter med misstänkt bröstcancer eller patienter som genomgår aktiv behandling (inklusive adjuvant behandling) för bröstcancer (se avsnitt 4.4).
- Misstänkt eller aktiv könshormonberoende malignitet (t.ex. endometriecancer).
- Patienter med tecken eller symptom på endometriehyperplasi; säkerheten i denna patientgrupp har inte studerats.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av vulva- och vaginalatrofi ska ospemifen initieras endast om symptomen påverkar livskvaliteten negativt, t.ex. dyspareuni och vaginal torrhet. I samtliga fall ska en noggrann utvärdering av risker och fördelar göras minst en gång om året med beaktande av andra menopaussymtom, effekter på uterus- och bröstvävnader, tromboemboliska och cerebrovaskulära risker. Behandling med ospemifen ska bara fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

#### Endometriefynd

I kliniska studier observerades en genomsnittlig ökning av endometrietjockleken på 0,8 mm efter 12 månader (enligt bedömning med protokollspecifierad ultrasonografi) och det förekom ingen ökning av vaginal blödning eller stänklödning i den ospemifenbehandlade gruppen jämfört med den placebobebehandlade gruppen. Om blödning eller stänklödning uppträder vid behandling, eller fortsätter efter avslutad behandling, bör detta alltid utredas. Utredningen kan omfatta en endometriebiopsi, för att utesluta endometriemalignitet. Incidensen av endometriehyperplasi var 0,3% (1 fall av 317 biopsier) efter 1 års behandling med en övre 95% konfidensgräns på 1,74% (se avsnitt 5.1). Hos postmenopausala kvinnor som fick ospemifenbehandling i upp till 1 år, rapporterades benigna endometriepolyper hos 0,4% jämfört med 0,2% hos kvinnor som fick placebobehandling.

#### Venösa tromboemboliska händelser (VTE)

Risken för VTE (djup ventrombos och lungemboli) är ökad med andra selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). Risken för VTE i samband med ospemifen kan inte uteslutas. Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar hög ålder, släktanamnes med VTE, svår fetma (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Risken för VTE ökar tillfälligt vid långvarig immobilisering, större trauma eller större kirurgiska ingrepp. Behandling med ospemifen bör avbrytas minst 4 till 6 veckor före och under långvarig immobilisering (t.ex. postoperativ återhämtning, långvarigt sängläge). Behandling med Senshio ska återupptas först när patienten är mobiliserad.

Om VTE utvecklas efter att behandlingen har initierats, ska behandlingen sättas ut. Patienterna ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de får ett potentiellt tromboemboliskt symptom (t.ex. smärtsam svullnad i ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

#### Cerebrovaskulära händelser

Risken för cerebrovaskulära händelser kan vara förhöjd med andra SERM. Risken för cerebrovaskulära händelser i samband med ospemifen kan inte uteslutas. Detta bör beaktas vid

förskrivning av ospemifen till postmenopausala kvinnor med anamnes på stroke eller andra signifikanta riskfaktorer för stroke.

#### Redan existerande gynekologisk patologi, förutom tecken på vaginalatrofi

Det finns begränsade kliniska provningsdata på användning av ospemifen hos patienter med andra gynekologiska tillstånd. Det rekommenderas att eventuell ytterligare patologi utreds och behandlas på lämpligt sätt innan behandling med ospemifen påbörjas.

#### Bröstcancer

Ospemifen har inte formellt studerats hos kvinnor med tidigare anamnes på bröstcancer. Det finns inga data tillgängliga på samtidig användning av andra läkemedel som används vid behandling av tidig eller avancerad bröstcancer. Därför ska ospemifen användas för behandling av VVA först efter att behandlingen av bröstcancer, inklusive adjuvant behandling, har avslutats.

#### Blodvallningar

Ospemifen kan öka förekomsten av blodvallningar och är inte effektivt när det gäller att minska blodvallningar i samband med östrogenbrist. Hos vissa asymtomatiska patienter kan blodvallningar uppträda när behandlingen påbörjas. Omkring 1% av patienterna avbröt i det kliniska programmet fas 2/3 på grund av blodvallningar.

#### Samtidig administrering med flukonazol

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ospemifen och flukonazol (se avsnitt 4.5). Om det är nödvändigt, på grund av försämrad tolerans, ska behandling med ospemifen avbrytas så länge behandling med flukonazol pågår.

#### Laktos

Senshio innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

Senshio innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av andra läkemedel på ospemifen

Flukonazol, en måttlig CYP3A4-/måttlig CYP2C9-/stark CYP2C19-hämmare, ökade arean under kurvan (AUC) för ospemifen 2,7 gånger. Dessa resultat tyder på att samtidig administrering av ospemifen och andra läkemedel som hämmar både CYP3A4- och CYP2C9-aktivitet (t.ex. flukonazol) förväntas öka exponeringen av ospemifen på liknande sätt. Därför rekommenderas försiktighet när ospemifen administreras samtidigt som flukonazol. Vid försämrad tolerans mot ospemifen bör behandling med den senare avbrytas så länge behandling med flukonazol pågår.

Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare och en måttlig P-glykoproteinhämmare, ökade AUC för ospemifen 1,4 gånger. Denna ökning anses inte vara kliniskt signifikant med tanke på den inneboende farmakokinetiska variabiliteten hos ospemifen. Det finns därför ingen anledning att förvänta sig att starka CYP3A4-hämmare skulle orsaka någon kliniskt betydelsefull förändring av ospemifenexponeringen. Samtidig administrering av ospemifen och starka/måttliga CYP3A4-hämmare bör undvikas hos patienter som man vet eller misstänker är dåliga

CYP2C9-metaboliserare baserat på genotypning eller tidigare anamnes/erfarenhet när det gäller andra CYP2C9-substrat.

Rifampicin, en stark inducerare av CYP3A-/CYP2C9-enzym, minskade AUC för ospemifen med 58%. Samtidig administrering av ospemifen och starka enzyminducerare, såsom karbamazepin, fenytoin, johannesört och rifabutin, förväntas därför minska exponeringen av ospemifen, vilket kan minska den kliniska effekten.

Hämning av UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 eller UGT1A8 kan potentiellt påverka glukuronideringen av ospemifen och/eller 4-hydroxiospemifen.

Hos friska försökspersoner påverkas inte absorptionen av ospemifen av samtidig administrering av oralt omeprazol, ett läkemedel som höjer pH i magsäcken.

#### Effekter av ospemifen på andra läkemedel

Interaktionsstudier genomfördes med testsubstrat för CYP2C9 (warfarin), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, och CYP3A4 (omeprazol) och CYP2B6 (bupropion). Ospemifen orsakade inga kliniskt betydelsefulla förändringar av exponeringen för substraten, vilket indikerar att ospemifen inte påverkar dessa enzymaktiviteter *in vivo* i någon kliniskt signifikant utsträckning.

Ospemifen och dess huvudmetabolit, 4-hydroxiospemifen, hämmade organisk kationtransportör (OCT)1 *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför kan ospemifen öka koncentrationerna av läkemedel som är substrat för OCT1 (t.ex. metformin, aciklovir, ganciklovir och oxaliplatin).

*In vitro* hämmade ospemifen och 4-hydroxiospemifen glukuronidering främst via UGT1A3 och UGT1A9 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Farmakokinetiken för läkemedel som främst metaboliseras av UGT1A3 och UGT1A9 skulle kunna påverkas när de administreras samtidigt med ospemifen och samtidig administrering ska därför ske med försiktighet.

Säkerheten vid användning av ospemifen samtidigt som östrogener eller andra SERM, såsom tamoxifen, toremifen, bazedoxifen och raloxifen, har inte studerats och samtidig användning rekommenderas inte.

På grund av dess lipofila natur och absorptionskaraktistika kan en interaktion mellan ospemifen och läkemedel som orlistat inte uteslutas. Därför rekommenderas försiktighet när ospemifen kombineras med orlistat. Klinisk övervakning av minskad effekt av ospemifen bör ske.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Senshio är endast avsett för användning hos postmenopausala kvinnor och ska inte användas hos kvinnor i fertil ålder. Om graviditet inträffar under behandling med ospemifen, måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Det finns inga data från användningen av ospemifen hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

### Amning

Senshio ska inte användas under amning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Senshio har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

## Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna är blodvallningar (7,5%).

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna anges nedan enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och efter frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar**

| Organsystem enligt MedDRA-klassificering | Vanliga                                                          | Mindre vanliga                                                                         |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer            | Vulvovaginal candidiasis/<br>mykotiska infektioner               | -                                                                                      |
| Immunsystemet                            | -                                                                | Läkemedelsöverkänslighet <sup>b</sup> ,<br>överkänslighet <sup>b</sup> , svullen tunga |
| Centrala och perifera<br>nervsystemet    | Huvudvärk <sup>c</sup>                                           |                                                                                        |
| Blodkärll                                | Blodvallning <sup>d</sup>                                        | -                                                                                      |
| Hud och subkutan vävnad                  | Utslag (inkluderar erytematösa<br>utslag, generaliserade utslag) | Klåda, urtikaria                                                                       |
| Muskuloskeletala systemet och<br>bindväv | Muskelspasmer                                                    | -                                                                                      |
| Reproduktionsorgan och<br>bröstkörtel    | Vaginal flytning, genital<br>flytning, vaginal blödning          | Endometriehypertrofi <sup>a</sup><br>(sonografisk<br>endometrietjocklek)               |

<sup>a</sup> Endometriehypertrofi är en MedDRA-term som står för sonografiska fynd avseende endometrietjocklek.

<sup>b</sup> Överkänslighetsreaktioner inklusive de biverkningar som anges under hud och subkutan vävnad, svullen tunga, farynxödem och trångt svalg rapporterades.

<sup>c</sup> Frekvensen av huvudvärk som rapporteras i tabellen har beräknats från fas 2/3 i kliniska prövningar, där frekvensen var jämförbar mellan grupperna med 60 mg ospemifen (5,4 %) och placebo (5,9 %).

<sup>d</sup> Blodvallningar inkluderade hyperhidros.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Ospemifen har administrerats till försökspersoner i engångsdoser på upp till 800 mg per dag och upprepade doser på upp till 240 mg/dag i 7 dagar och upp till 200 mg/dag i 12 veckor. Det finns ingen specifik antidot mot ospemifen. Vid överdosering bör allmänna stödjande åtgärder initieras baserat på patientens tecken och symtom.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulerare av fortplantningssystemet, selektiva östrogenreceptormodulatorer, ATC-kod: G03XC05

## Farmakodynamisk effekt

Ospemifen är en icke-steroid selektiv östrogenreceptormodulator.

Sänkningar av östrogennivåer efter menopausen leder till VVA, som karakteriseras av minskad mognad av vaginala epitelceller, progressivt minskad vaskularisering av de vaginala vävnaderna och minskad lubrikation. Glykogeninnehållet i vaginala epitelceller minskar också, vilket resulterar i minskad kolonisering av laktobaciller och ökat vaginalt pH. Dessa förändringar resulterar i kliniska tecken som inkluderar vaginal torrhet, rodnad, petekier, blekhet och skörhet hos slemhinnan. Dessutom kan dessa förändringar leda till kroniska symtom i samband med VVA, varav de vanligaste är vaginal torrhet och dyspareuni.

Den biologiska effekten av ospemifen medieras genom bindning av ospemifen och dess huvudmetabolit till östrogenreceptorer. Det relativa bidraget av metaboliten till den farmakologiska effekten uppskattas vara cirka 40%. Denna bindning resulterar i aktivering av vissa östrogena signalvägar (agonism) och blockad av andra östrogena signalvägar (antagonism). Den biologiska aktivitetsprofilen hos människa beror främst på modersubstansen.

Icke-kliniska fynd visar att ospemifen och dess huvudmetabolit har en östrogenlik effekt i vagina som ökar cellmognaden och slemavsöndringen från det vaginala epitelet. I bröstkörteln har de övervägande östrogenantagonistisk effekt. I benvävnad har ospemifen agonistliknande effekt. I uterus har ospemifen och dess huvudmetabolit svaga partiella agonist-/antagonisteffekter. Dessa icke-kliniska fynd överensstämmer med fynd från kliniska prövningar, i vilka ospemifen visade fördelar beträffande vaginal fysiologi utan synbara östrogenlika effekter på bröstvävnad (se underrubriken "Klinisk effekt och säkerhet").

## Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten för ospemifen bestämdes huvudsakligen från två placebokontrollerade multicenterprövningar med 12 veckors duration (prövning 15-50310 och 15-50821) och en tredje långsiktig säkerhetsprövning med 52 veckors duration (prövning 15-50718) hos postmenopausala patienter med VVA. I dessa prövningar fick totalt 1 102 försökspersoner 60 mg ospemifen och 787 försökspersoner fick placebo.

I de två 12-veckorsstudierna (prövning 15-50310 och 15-50821) fick 739 patienter ospemifen och 724 patienter fick placebo. Alla patienter fick icke-hormonellt vaginalt smörjmedel att använda vid behov. Därför var effekterna på effektmåten i gruppen som fick ospemifenbehandling utöver vad som uppnås med enbart smörjmedelsanvändning. Studiepopulationen bestod av på det hela taget friska postmenopausala kvinnor mellan 41 och 80 års ålder (genomsnittlig ålder = 59 år), som vid studiestart hade  $\leq 5,0\%$  superficialceller i vaginalutstryk, vaginalt pH  $> 5,0$  och som måste ha minst ett måttligt eller svårt VVA-symtom, där patienterna fick välja vilket symtom som var det mest besvärande (MBS). Det fanns fyra samprimära effektmått för vilka förändring från studiestart utvärderades: procentandelen parabasalceller och superficialceller i vaginalutstryk, vaginalt pH och MBS på VVA (torrhet eller dyspareuni).

Långtidsstudien (prövning 15-50718) var en 52-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad säkerhets- och effektstudie på 426 postmenopausala kvinnor med intakt uterus. Av de 426 försökspersonerna som rekryterades till studien randomiserades 363 (85,2%) försökspersoner till att få orala doser av ospemifen 60 mg en gång dagligen och 63 (14,8%) försökspersoner randomiserades till att få placebo. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 61,7 år i gruppen som fick 60 mg ospemifen och 62,9 år i placebogruppen.

## Klinisk effekt

### *Fysiologiska svar (objektiva mått)*

Ospemifen (OSP) förbättrade de postmenopausala fysiologiska förändringarna. I två separata pivotala 12-veckorsprövningar (prövning 15-50310 och 15-50821) var ospemifen förknippat med en statistiskt

signifikant genomsnittlig minskning från studiestart av procentandelen parabasceller och vaginalt pH och en statistiskt signifikant genomsnittlig ökning från studiestart av procentandelen superficialceller jämfört med placebo ( $p < 0,001$  för varje parameter) vid vecka 4 och 12. Denna förbättring av objektiva mått (superficialceller, parabasceller och pH) kvarstod hos ospemifenbehandlade kvinnor i en långtidsstudie på upp till 52 veckor. Storleken på effekten var likartad i alla tre prövningarna (prövning 15-50310 och 15-50821 och 15-50718).

#### *Symtom (subjektiva mått)*

Det mest besvärande symtomet (MBS) bedömdes vid studiestart, 4 och 12 veckor med svårighetsgraden poängsatt enligt följande: inget = 0, lindrigt = 1, måttligt = 2, svårt = 3. Tabell 2 visar den genomsnittliga förändringen i svårighetsgradspoäng för MBS efter 12 veckor med åtföljande statistisk analys av skillnaden mot placebo för prövning 15-50310 och 15-50821.

**Tabell 2: Primär effektanalys – förändring från studiestart till vecka 12 av mest besvärande symtom (ITT, LOCF)**

| Studie                    | Torrhet   |         |             | Dyspareuni |         |             |
|---------------------------|-----------|---------|-------------|------------|---------|-------------|
|                           | 60 mg OSP | Placebo | p-värde (p) | 60 mg OSP  | Placebo | p-värde (p) |
| <b>Prövning 1 5-50310</b> | -1,26     | -0,84   | 0,021       | -1,19      | -0,89   | 0,023       |
| <b>Prövning 1 5-50821</b> | -1,3      | -1,1    | 0,0803      | -1,5       | -1,2    | 0,0001      |

Tabell 3 visar procentandelen försökspersoner som rapporterade en förändring av sitt MBS vid vecka 12.

”Förbättring” definierades som en minskning av svårighetspoängen med 1 eller mer.

”Lindring” definierades som inga eller lindriga symtom vid vecka 12.

”Påtaglig förbättring” begränsades till patienter som hade måttligt eller svårt MBS vid studiestart och förändrades från svårt till lindrigt eller måttligt eller inget.

**Tabell 3. Procentandel patienter med förbättring, lindring eller påtaglig förbättring av MBS efter 12 veckor med ospemifen mot placebo (ITT, LOCF)**

|                                 | Förbättring |         | Lindring  |         | Påtaglig förbättring |         |
|---------------------------------|-------------|---------|-----------|---------|----------------------|---------|
|                                 | 60 mg OSP   | Placebo | 60 mg OSP | Placebo | 60 mg OSP            | Placebo |
| Prövning 15-50310<br>Torrhet    | 74,6%       | 57,7%   | 66,1%     | 49,0%   | 42,4%                | 26,9%   |
|                                 | p=0,0101    |         | p=0,0140  |         | p=0,0172             |         |
| Prövning 15-50821<br>Torrhet    | 70,6%       | 68,2%   | 61,9%     | 53,2%   | 46,3%                | 34,3%   |
|                                 | p=0,7134    |         | p=0,1380  |         | p=0,0385             |         |
| Prövning 15-50310<br>Dyspareuni | 68,3%       | 54,1%   | 57,5%     | 41,8%   | 40,8%                | 29,5%   |
|                                 | p=0,0255    |         | p=0,0205  |         | p=0,0799             |         |
| Prövning 15-50821<br>Dyspareuni | 79,9%       | 63,9%   | 63,0%     | 47,4%   | 52,8%                | 38,7%   |
|                                 | p=0,0000    |         | p=0,0001  |         | p=0,0006             |         |

En trend observerades i båda prövningarna beträffande förbättringen av MBS från studiestart till vecka 4 till fördel för ospemifen jämfört med placebo, även om skillnaden inte vara statistiskt signifikant.

#### Klinisk säkerhet

I alla placebokontrollerade kliniska prövningar med ospemifen inträffade djup ventrombos i en frekvens av ungefär 3,65 fall per 1 000 patientår med 60 mg ospemifen (95% konfidensintervall på

0,44 till 13,19) mot 3,66 fall per 1 000 patientår med placebo (95% konfidensintervall på 0,09 till 20,41; relativ risk är 1,0).

Endometriesäkerhet hos kvinnor bedömdes vid studiestart och 12 veckor i de två 12-veckors fas II-studierna (prövning 15-50310 och 15-50821: ospemifen, n=302; placebo, n=301). Hos försökspersoner som fullföljde förlängningsstudien prövning 15-50310 (ospemifen, n=41; placebo, n=18) och hos försökspersoner i den långsiktiga 52-veckors säkerhetsstudien (prövning 15-50718: ospemifen, n=276; placebo, n=46), bedömdes endometriesäkerhet med endometriebiopsi vid studiestart och vid 12 månader. Totalt 317 försökspersoner som fick ospemifen och 64 försökspersoner som fick placebo genomgick en biopsi vid studiestart och en vid vecka 52. Inga fall av endometriehyperplasi rapporterades vid någon av tidpunkterna.

Det fanns en enda försöksperson (0,3%) som utvecklade endometriehyperplasi i ospemifengruppen (enkel hyperplasi utan atypi) 88 dagar efter den sista dosen av studieläkemedlet. Inga försökspersoner i någon av grupperna utvecklade endometrie-cancer eller bröstcancer under prövningarna. I alla placebokontrollerade kliniska prövningar fanns det ingen signifikant skillnad i bröstrelaterade biverkningar mellan ospemifen och placebo. Incidensen av onormala, men inte kliniskt signifikanta, fynd vid bröstpalpation och mammografi minskade i populationen som fick ospemifen 60 mg under den 1-åriga studien (prövning 15-50718) från 1,6% till 0,6% respektive från 11,8% till 8,1%. Däremot ökade onormala, ej kliniskt signifikanta, fynd på mammografi hos placebopopulationen från 6,5% till 8,3%. Inga onormala fynd noterades vid bröstpalpation i placebogruppen vid baseline eller studieslut.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ospemifen för alla grupper av den pediatriiska populationen för VVA (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Ospemifen absorberas snabbt efter oral administrering, med ett  $T_{max}$  på cirka 3-4 timmar efter dosering i icke-fastande tillstånd. Den absoluta biotillgängligheten för ospemifen har inte fastställts. Genomsnittlig  $C_{max}$  och  $AUC_{0-24hr}$  för ospemifen var 785 ng/ml respektive 5 448 ng×tim/ml efter upprepade doser av 60 mg ospemifen en gång dagligen i icke-fastande tillstånd.

När ospemifen administreras med en fettrik måltid är  $C_{max}$  och AUC 2,5 gånger respektive 1,9 gånger högre med lägre variabilitet jämfört med fastande tillstånd. En fettsnål måltid resulterade i ungefär fördubblad exponering för ospemifen och en fettrik måltid resulterade i ungefär trefaldigt ökad exponering för ospemifen i två studier av födoeffektsstudier med tablettformuleringar som skiljde sig från den kommersiella formuleringen. Det rekommenderas att ospemifen ska tas med mat vid samma tid varje dag.

### Distribution

Ospemifen och 4-hydroxyospemifen binds i hög grad (båda > 99%) till serumproteiner. Celldelning i plasma/blod av [ $^{14}C$ ]-Ospemifen (< 3%) och [ $^{14}C$ ]-4-hydroxyospemifen (< 2%) är låg. Den skenbara distributionsvolymen är 448 liter.

### Metabolism

Ospemifen och dess huvudmetabolit, 4-hydroxyospemifen, metaboliseras av flera metaboliseringsvägar, där de huvudsakliga involverade enzymerna är UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 och UGT1A8, samt CYP2C9, CYP3A4 och CYP2C19. Huvudmetaboliten, 4-hydroxyospemifen, observerades genomgå hastighetsbegränsad eliminering (med en  $t_{1/2}$  som liknar moderssubstansens) i en massbalansstudie på människa. Den huvudsakliga radioaktiva komponenten i både plasma och feces var ospemifen och huvudmetaboliten var 4-hydroxyospemifen. Ospemifen och 4-hydroxyospemifen stod för cirka 20% respektive 14% av den totala radioaktiviteten i serum. Skenbar total kroppsclearance är 9,16 liter/timme för populationen.

*In vitro* hämmade eller inducerade ospemifen och 4-hydroxiospemifen inte aktiviteten hos CYP450-enzymerna vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro* hämmade ospemifen och 4-hydroxiospemifen glukuronidering via UGT1A3 och UGT1A9 vid kliniskt relevanta koncentrationer. I *in vitro*-studier är ospemifen en svag hämmare av CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 och CYP2D6. Vidare har *in vitro*-studier visat att ospemifen är en svag inducerare av CYP2B6 och CYP3A4. I *in vitro*-studier hämmade ospemifen och 4-hydroxiospemifen inte P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistent protein (BCRP), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, organisk anjontransportör (OAT)1, OAT3, eller transportörer av gallsalter (BSEP, bile salt export pump) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Det är inte känt om ospemifen är ett substrat för BCRP i tarmen. Försiktighet ska således iakttas om ospemifen administreras med en BCRP-hämmare.

### Eliminering

Den skenbara terminal halveringstiden för ospemifen hos postmenopausala kvinnor är cirka 25 timmar. Efter oral administrering av [<sup>3</sup>H]-ospemifen vid fasta utsöndrades cirka 75% och 7% av dosen i feces respektive urin. Mindre än 0,2% av ospemifendosen utsöndrades oförändrad i urin. Efter en enda oral administrering av 60 mg ospemifen i icke-fastande tillstånd utsöndrades 17,9%, 10,0% och 1,4% av den administrerade dosen i feces som ospemifen, 4-hydroxyospemifen respektive 4'-hydroxyospemifen. Ödet för resterande fraktion är okänt, men kan förmodligen förklaras av bildandet av glukuronidmetaboliter.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Ospemifen uppvisar linjär farmakokinetik i icke-fastande tillstånd inom dosintervallet 60 mg till 240 mg.

### Särskilda populationer

#### *Ålder*

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för ospemifen har observerats i det studerade åldersintervallet (40-80 års ålder). Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiska studier med ospemifen har inte genomförts på den pediatrika populationen.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Njurclearance av oförändrad aktiv substans är en mindre elimineringsväg, mindre än 0,2% av ospemifendosen utsöndras oförändrad i urin. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ökade ospemifenexponeringen med cirka 20% jämfört med hos friska matchade försökspersoner. Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska skillnader mellan försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner observerades. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant och ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ospemifen metaboliseras huvudsakligen i levern. Farmakokinetiken för ospemifen påverkas endast svagt av lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-9) jämfört med friska matchade kontroller. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var exponeringen av ospemifen och 4-hydroxiospemifen cirka 30% och 70% högre. Dessa förändringar i farmakokinetiken för ospemifen vid måttligt nedsatt leverfunktion anses inte vara kliniskt signifikant med tanke på inneboende farmakokinetisk variabilitet hos ospemifen. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för ospemifen har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klasspoäng > 9).

#### *Kön*

Sensitivitet är endast avsett för postmenopausala kvinnor.

### *Etnicitet*

Farmakokinetiska skillnader på grund av etnicitet har studerats hos 1 091 postmenopausala kvinnor omfattande 93,1% vita, 3,9% svarta, 1,8% asiater och 1,1% övriga etniciteter i VVA-prövningar. Det fanns inga märkbara skillnader i plasmakoncentrationer av ospemifen i dessa grupper, men den etniska påverkan kan inte slutgiltigt fastställas.

### *Långsamma metabolisera av CYP2C9*

Både CYP2C9 och CYP3A4 är inblandade i metabolismen av ospemifen. Samtidig administrering av ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ökade AUC av ospemifen 1,4-faldigt. Hos långsamma metabolisera av CYP2C9 kan samtidig administrering av CYP3A4-hämmare i större omfattning öka systemisk koncentration av ospemifen. Således ska samtidig administrering av ospemifen med måttliga/starka CYP3A4-hämmare undvikas hos patienter som är eller misstänks vara långsamma metabolisera av CYP2C9 baserat på genotypning eller anamnes/tidigare erfarenhet av andra CYP2C9-substrat.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I studier på möss, råttor, hundar och *cynomolgus*-apor avseende allmäntoxicitet var de huvudsakliga målorganen för toxicitet äggstockar, uterus och lever. De ospemifenrelaterade förändringarna omfattade follikulära cystor i äggstockarna, stromal atrofi i livmoderslemhinnan och endometriehypertrofi/hyperplasi vilket överensstämmer med ospemifens farmakologiska aktivitet hos det intakta djuret med normal cykel. I levern observerades hepatocythypertrofi eller ökad glykogenupplagring, ökning av alaninaminotransferas (ALAT) och alkaliskt fosfatas (ALP). Sammantaget är dessa fynd karakteristiska för en induktion av CYP-isoenzymer och anses vara adaptiva svar utan histopatologiska tecken eller leverskada. Inga förändringar av blodbiokemiska parametrar såsom ALAT eller ALP fastställdes hos postmenopausala kvinnor som behandlades med ospemifen i kliniska studier. Sammantaget anses de leverförändringar som observerats hos försöksdjur i upprepade dostoicitetsstudier vara adaptiva förändringar på grund av enzyminduktion, och med tanke på avsaknaden av kliniska tecken är det osannolikt att de utgör en säkerhetsrisk för människor.

Ospemifen var inte mutagen eller klastogen när det utvärderades i en standarduppsättning av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på honmöss orsakade ospemifen behandlingsrelaterade öknings av neoplastiska fynd i binjuror och ovarier. Den systemiska exponeringen (AUC) vid dessa doser var 2,1, 4,0 och 4,7 gånger större än AUC hos postmenopausala kvinnor som fick 60 mg/dag. I binjurorna fanns en ökad incidens av adrenala subkapsulära celltumörer och adrenokortikala tumörer hos djur som fick högre dos. I ovarierna fanns en ökning av könssträngstumörer, tubulostromala tumörer, granulocellstumörer och luteom i alla behandlingsgrupper.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor registrerades en tydlig ökning av mestadels benigna thymustumörer vid alla dosnivåer av ospemifen. Denna effekt berodde sannolikt på den antiöstrogena effekten av ospemifen i denna målvävnad, vilken dämpade den fysiologiska involution (atrofi) av thymus som induceras av östrogener med början under puberteten. I levern registrerades en ökning av hepatocellulära tumörer vid alla dosnivåer av ospemifen. Den systemiska exponeringen (AUC) vid de administrerade doserna var 0,3, 1,0 och 1,2 gånger större än AUC hos postmenopausala kvinnor som fick 60 mg/dag.

Samtantaget tror man att tumörutveckling i dessa studier var resultatet av specifika hormonella mekanismer hos gnagare när de behandlas under sina reproduktiva liv. Dessa fynd har sannolikt inte någon klinisk relevans hos postmenopausala kvinnor.

Ospemifen var inte teratogen hos råttor eller kanin. I en tvågenerationers reproduktionsstudie på pre- och postnatal utveckling inducerade ospemifen en ökad postimplantationsförlust, ett ökat antal döda ungar vid födseln samt en ökad incidens av postnatal förlust av ungar i F1-generationen. I den maternella F0-generationen observerades signifikant förlängd gestation. Alla exponeringar låg dock

långt under den avsedda exponeringen hos människa. De reproduktionseffekter som observerades, anses ha samband med ospemifens östrogenreceptoraktivitet. Fertilitetsstudier har inte genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kolloidal kisloxid (E 551)

Magnesiumstearat (E 578)

Mannitol (E 421)

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Povidon (E 1201)

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

#### Filmdragering

Hypromellos (E 464)

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E 171)

Triacetin (E 1518)

Makrogoler (E 1521)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVdC-aluminium.

Förpackningsstorlekar på 7, 28 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Shionogi B.V.

Herengracht 464

1017 CA Amsterdam

Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/978/001

EU/1/14/978/002

EU/1/14/978/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2015

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER  
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nederländerna

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Senshio 60 mg filmdragerade tabletter  
ospemifen

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg ospemifen.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

7 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Senshio

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS****BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Senshio 60 mg tabletter  
ospemifen

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Shionogi

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**5. ÖVRIGT**

Mån.  
Tis.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lör.  
Sön.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Senshio 60 mg filmdragerade tabletter** ospemifen

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Senshio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Senshio
3. Hur du tar Senshio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Senshio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Senshio är och vad det används för**

Senshio innehåller den aktiva substansen ospemifen. Ospemifen tillhör en grupp läkemedel som inte innehåller hormoner och som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM).

Senshio används för behandling av kvinnor med måttliga till svåra symtom i och utanför slidan efter klimakteriet, såsom klåda, torrhet, sveda och smärta vid samlag (dyspareuni). Detta kallas vulva- och vaginalatrofi. Det orsakas av en sänkning av nivåerna av det kvinnliga könshormonet östrogen i kroppen. När detta händer kan slidväggarna bli tunnare. Detta sker naturligt efter klimakteriet (efter menopaus).

Senshio verkar på ett liknande sätt som vissa av de gynnsamma effekterna av östrogen och hjälper till att förbättra dessa symtom och de bakomliggande orsakerna till vulva- och vaginalatrofi.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Senshio**

##### **Ta inte Senshio**

- om du är allergisk mot ospemifen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har eller någon gång har haft en blodpropp i en ven (trombos), till exempel i benen (djup ventrombos), lungorna (lungemboli) eller ögonen (retinal trombos)
- om du har en oförklarlig blödning från slidan.
- om din läkare tror att du kan ha bröstcancer eller om du behandlas för bröstcancer.
- om läkaren tror du kan ha eller om du har behandlats för cancer som är känslig för östrogener, såsom livmodercancer
- om du har kraftig förtjockning av livmoderslemhinnan, såsom endometriehyperplasi.

### **Varningar och försiktighet**

När du börjat med Senshio ska du besöka läkaren för regelbundna kontroller (minst en gång om året). Diskutera med läkaren vid dessa kontroller om nyttan och risken med att fortsätta med Senshio.

**Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Senshio** om något av följande gäller dig.

- Någon av dina nära släktingar har någon gång haft en blodpropp i ben, lunga eller andra organ.
- Du är kraftigt överviktig (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Du har en autoimmun sjukdom som kallas systemisk lupus erythematosus (SLE).
- om du har haft en stroke (en cerebrovaskulär händelse) eller om din läkare har sagt till dig att du har hög risk för att få en
- om du har någon annan gynekologisk sjukdom förutom vulva- och vaginalatrofi
- om du har haft bröstcancer.

### **Under tiden du tar Senshio:**

- Om du inte kan gå på länge eller sitter länge i samma ställning på grund av en större operation, skada eller sjukdom, det kan förhindra god blodcirkulation och tillfälligt öka risken för blodproppar. Du bör därför omedelbart prata med din läkare. Din läkare kan rekommendera att du slutar med behandlingen i minst 4 till 6 veckor före en större operation, eller om du blir sängliggande under en längre period, t.ex. vid skada eller sjukdom. Behandling med Senshio kan återupptas så snart du återfår din rörlighet och i samråd med din läkare.
- Om du får någon blödning från slidan under tiden du tar Senshio eller strax efter att du har slutat ta det, ska du tala med din läkare.
- Om du får tecken på en blodpropp, såsom smärtsam svullnad eller rodnad av benen, plötslig bröstsmärta, andningssvårigheter eller en stroke under tiden du tar Senshio, ska du sluta att ta Senshio och omedelbart uppsöka läkare.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar. Detta läkemedel är endast avsett för kvinnor som har passerat klimakteriet.

### **Andra läkemedel och Senshio**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Ta inte Senshio tillsammans med något av dessa läkemedel**

- östrogener
- andra läkemedel som tillhör gruppen som kallas SERM, såsom tamoxifen, toremifen, bazedoxifen och raloxifen.

### **Tala med läkare innan du tar Senshio tillsammans med:**

- flukonazol (ett läkemedel som tas via munnen och som används för behandling av svampinfektioner), eftersom detta kan öka mängden ospemifen i blodet. Din läkare kan överväga att avbryta behandling med Senshio medan du tar flukonazol.
- något av följande läkemedel, som kan leda till minskad effekt av Senshio:
  - rifampicin och rifabutin, som vanligen används för behandling av tuberkulos
  - karbamazepin och fenytoin, som används för behandling av krampanfall/kramper (antiepileptikal)
  - johannesört, ett växtbaserat läkemedel som ibland används för behandling av lätt nedstämdhet
  - orlistat, som ibland används för behandling av fetma
- något av följande läkemedel, eftersom deras koncentrationer kan öka när man tar Senshio:
  - metformin, som används för behandling av typ II-diabetes
  - aciklovir som används för behandling av munsår och könsherpes
  - ganciklovir, som används för behandling av infektioner orsakade av ett virus som kallas cytomegalovirus

- oxaliplatin, ett cancerläkemedel för framskriden (metastaserad) cancer i tjocktarmen (kolon) eller ändtarmen (rektum).

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Senshio är endast avsett för kvinnor som har passerat klimakteriet. Det får inte tas av kvinnor som är gravida eller som fortfarande kan få barn eller ammar. Detta beror på att det inte finns några uppgifter om användning av Senshio hos gravida kvinnor, kvinnor före klimakteriet eller kvinnor som ammar.

**Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under tiden du tar Senshio.** Behandlingen ska då omedelbart avbrytas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Senshio har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Senshio innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Senshio innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Senshio**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett som tas via munnen vid samma tid varje dag. Senshio ska tas med mat. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med mat.

Senshio måste tas varje dag så länge som din läkare säger att du ska göra det.

### **Patienter med leversjukdom**

Detta läkemedel rekommenderas inte om du har kraftigt minskad leverfunktion.

### **Om du har tagit för stor mängd av Senshio**

Om du tar fler tabletter än du borde, tala med läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har glömt att ta Senshio**

Om du glömmer att ta en tablett, ska du ta den missade tabletten (med mat) så snart du kommer ihåg det inom samma dag. Ta inte två tabletter samma dag för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att använda Senshio**

Du har inte nytta av Senshios effekter om du slutar att ta det utan att tala med din läkare. Din läkare kommer att förklara effekterna av att avbryta behandlingen och kommer också att diskutera andra behandlingsmöjligheter med dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- infektion i könsorganen orsakad av en svamp (jästsvampsinfektion)

- blodvallningar (inklusive kraftig svettning)
- muskelkramper
- flytning från slida eller könsorgan
- utslag
- huvudvärk
- vaginal blödning.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- förtjockning av livmoderslemhinnan (endometrium) som man ser vid ultraljudsundersökning (endometriehypertrofi)
- en allergisk reaktion. Symtom på en allergisk reaktion kan omfatta utslag, kliande hud, upphöjda fläckar på huden (nässelutslag), svullen tunga och svalg som kan göra det svårt att andas eller svälja.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Senshio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ospemifen. Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg ospemifen.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: kolloidal kiseldioxid (E 551), magnesiumstearat (E 578), mannitol (E 421), mikrokristallin cellulosa (E 460), povidon (E 1201), pregelatiniserad stärkelse (majs), natriumstärkelseglykolat (typ A) (se avsnitt 2 ”Senshio innehåller natrium”).
  - Filmdragering: hypromellos (E 464), laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”Senshio innehåller laktos”), titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), polyetylglykol (E 1521).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Senshio 60 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är ovala, bikonvexa, vita till benvita, filmdragerade tabletter (ungefär 12 mm långa och 6,45 mm breda), som är präglade med ”60” på ena sidan.

De är förpackade i blister och finns i förpackningsstorlekar med 7, 28 eller 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nederländerna

**Tillverkare**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 8327contact@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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.