

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SENSHIO® 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 60 mg Ospemifen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 1,82 mg Lactose als Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale, bikonvexe, weiße bis fast weiße, 12 mm x 6,45 mm große Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „60“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SENSHIO ist angezeigt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht in Frage kommt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 60-mg-Tablette einmal täglich zu einer Mahlzeit, jeden Tag zur gleichen Uhrzeit, eingenommen.

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte diese zu einer Mahlzeit nachgeholt werden, sobald die Patientin daran denkt. Am selben Tag sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden.

Besondere Populationen

Ältere Patientinnen (> 65 Jahre)

Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde Ospemifen nicht untersucht, daher wird SENSHIO für die Anwendung bei diesen Patientinnen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei postmenopausalen Frauen keinen relevanten Nutzen von Ospemifen bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette ist einmal täglich zu einer Mahlzeit unzerkaut einzunehmen, und zwar jeden Tag zur gleichen Uhrzeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktuell aktive oder anamnestisch bekannte venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs) wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Netzhautvenenthrombose.

Ungeklärte vaginale Blutungen. Patientinnen mit Verdacht auf Mammakarzinom oder Patientinnen, welche wegen eines Mammakarzinoms aktiv (auch adjuvant) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Verdacht auf oder aktives geschlechtshormonabhängiges Malignom (z.B. Endometriumkarzinom). Patientinnen mit Anzeichen oder Symptomen einer Endometriumhyperplasie; die Sicherheit in dieser Patientinnengruppe wurde nicht untersucht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie sollte mit der SENSHIO-Therapie nur dann begonnen werden, wenn die Lebensqualität durch die Symptome beeinträchtigt wird, z.B. durch Dyspareunie und Scheidentrockenheit. In allen Fällen ist mindestens jährlich eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, und zwar unter Berücksichtigung von weiteren menopausalen Symptomen, Auswirkungen auf Gebärmutter- und Brustgewebe, thromboembolischen und zerebrovaskulären Risiken. Die Behandlung mit SENSHIO sollte nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen das Risiko überwiegt.

Befunde zu den Wirkungen auf die Gebärmutter-schleimhaut

In klinischen Studien wurde nach 12 Monaten eine mittlere Zunahme der Gebärmutter-schleimhautdicke um 0,8 mm (durch Ultraschalluntersuchung wie im Prüfplan vorgegeben) festgestellt; in der mit Ospemifen behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe kein vermehrtes Auftreten von vaginalen Blutungen oder Schmierblutungen (Spotting) beobachtet. Wenn es unter der Therapie zu Blutungen oder Schmierblutungen kommt oder diese nach Absetzen der Behandlung anhalten, sollte zum Ausschluss eines Endometriummalignoms stets eine Abklärung erfolgen, ggf. auch mit einer Endometriumbiopsie. Die Endometriumhyperplasie-Inzidenz betrug nach 1-jähriger Behandlung 0,3% (1 Fall bei 317 Biopsien), wobei die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 1,74 % lag (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen, die bis zu 1 Jahr eine Behandlung mit Ospemifen erhielten, wurden benigne

Endometriumpolypen in 0,4 % der Fälle berichtet, bei den mit Placebo behandelten Frauen in 0,2 % der Fälle.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Das Risiko für VTE (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) ist bei anderen selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) erhöht. Ein mit Ospemifen verbundenes VTE-Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Allgemein anerkannte Risikofaktoren für VTE umfassen fortgeschrittenes Lebensalter, VTE in der Familienanamnese, schwere Adipositas (BMI > 30 kg/m²) und systemischer Lupus erythematoses (SLE). Das VTE-Risiko ist vorübergehend erhöht bei längerer Immobilisation, schwerem Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff. SENSHIO sollte mindestens 4 bis 6 Wochen vor und während längerer Immobilisationsphasen (z.B. während postoperativer Rekonvaleszenz, bei längerer Bettruhe) abgesetzt werden. Die Behandlung sollte erst nach erfolgter Mobilisation der Patientin wiederaufgenommen werden.

Wenn sich nach Therapiebeginn eine VTE entwickelt, ist das Arzneimittel abzusetzen. Die Patientinnen sind anzuweisen, sich sofort mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn es bei ihnen zu einem möglichen thromboembolischen Symptom (z.B. schmerzhaftes Anschwellen eines Beines, plötzlich einsetzende Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe) kommt.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse ist bei anderen SERMs möglicherweise erhöht. Ein mit Ospemifen verbundenes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse kann nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bei der Verordnung von SENSHIO bei postmenopausalen Frauen mit Schlaganfallanamnese oder sonstigen signifikanten Risikofaktoren für einen Schlaganfall berücksichtigt werden.

Vorbestehende pathologische gynäkologische Befunde außer Anzeichen einer vaginalen Atrophie

Zur Anwendung von SENSHIO bei Patientinnen mit anderen gynäkologischen Auffälligkeiten liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor. Es wird empfohlen, jeden zusätzlich vorliegenden pathologischen Befund entsprechend abzuklären und zu behandeln.

Mammakarzinom

SENSHIO wurde bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Mammakarzinom im Rahmen von klinischen Studien nicht untersucht. Zur gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, welche in der Behandlung von Mammakarzinomen im Frühstadium oder im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden, liegen keine Daten vor. Daher soll SENSHIO zur Behandlung der VVA erst nach Abschluss der Mammakarzinom-Behandlung, einschließlich einer eventuellen adjuvanten Therapie, angewendet werden.

Hitzewallungen

SENSHIO kann die Inzidenz von Hitzewallungen erhöhen und ist bei der Reduktion von Hitzewallungen infolge Estrogenmangels nicht wirksam. Bei manchen asymptomatischen Patientinnen können nach Therapiebeginn Hitzewallungen auftreten. Etwa 1 %

Senshio® 60 mg Filmtabletten



der Studienteilnehmerinnen im klinischen Entwicklungsprogramm der Phase 2/3 brachen die Behandlung wegen Hitzewallungen ab.

Gleichzeitige Anwendung von SENSHIO mit Fluconazol

Bei gleichzeitiger Anwendung von SENSHIO mit Fluconazol wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies aufgrund eingeschränkter Toleranz notwendig ist, sollte Ospemifen während der Dauer der Behandlung mit Fluconazol nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

SENSHIO enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ospemifen

Fluconazol, ein mäßiger CYP3A-/mäßiger CYP2C9-/starker CYP2C19-Inhibitor, bewirkte einen 2,7-fachen Anstieg der AUC von Ospemifen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ospemifen mit jeglichen Arzneimitteln, welche sowohl die CYP3A4- als auch die CYP2C9-Aktivität hemmen (z. B. Fluconazol), mit einem ähnlichen Anstieg der Ospemifen-Exposition zu rechnen ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von SENSHIO mit Fluconazol wird deshalb zur Vorsicht geraten. Bei eingeschränkter Ospemifen-Toleranz sollte Ospemifen während der Dauer der Behandlung mit Fluconazol nicht angewendet werden.

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor und moderater P-Glycoprotein-Inhibitor, bewirkte einen 1,4-fachen Anstieg der AUC von Ospemifen. Angesichts der inhärenten pharmakokinetischen Variabilität von Ospemifen wird dieser Anstieg nicht als klinisch relevant angesehen. Es besteht daher kein Anlass, damit zu rechnen, dass starke CYP3A4-Inhibitoren eine klinisch bedeutende Veränderung der Ospemifen-Exposition bewirken.

Rifampicin, ein starker CYP3A-/CYP2C9-Enzyminduktor, bewirkte eine Abnahme der AUC von Ospemifen um 58 %. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von SENSHIO mit starken Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Rifabutin mit einer Abnahme der Ospemifen-Exposition und daher möglicherweise mit einer Abschwächung der klinischen Wirkung zu rechnen.

Die gleichzeitige Anwendung von SENSHIO mit starken/mäßigen CYP3A4-Inhibitoren sollte bei Patientinnen vermieden werden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund anamnestischer Daten/früherer Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt ist, dass es sich bei ihnen um schlechte CYP2C9-Metabolisiererinnen handelt, bzw. wenn ein solcher Verdacht besteht.

Wirkungen von Ospemifen auf andere Arzneimittel

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden durchgeführt mit Testsubstraten für CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 und CYP3A4 (Omeprazol) sowie CYP2B6 (Bupropion). Ospemifen bewirkte keine klinisch bedeutende Veränderung der Exposition gegenüber diesen Substraten; dies weist darauf hin, dass Ospemifen diese Enzymaktivitäten *in vivo* nicht in klinisch relevantem Umfang beeinträchtigt.

Ospemifen und sein Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen hemmen den organischen Kationentransporter (OCT)1 *in vitro* in klinisch relevanten Konzentrationen. Daher kann Ospemifen einen Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln bewirken, bei denen es sich um OCT1-Substrate handelt (z. B. Metformin, Aciclovir, Ganciclovir und Oxaliplatin).

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung von SENSHIO mit Estrogenen oder anderen SERMs, wie z. B. Tamoxifen, Toremifen, Bazedoxifen und Raloxifen, wurde nicht untersucht, und die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Aufgrund seiner Lipophilie und Resorptionscharakteristika kann eine Wechselwirkung zwischen Ospemifen und Arzneimitteln wie Orlistat nicht ausgeschlossen werden. Daher ist bei der Kombination mit Ospemifen mit Orlistat Vorsicht geboten. Die Patientin ist auf eine Abnahme der Wirksamkeit von Ospemifen klinisch zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

SENSHIO ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen und sollte bei gebärfähigen Frauen nicht angewendet werden. Beim Eintritt einer Schwangerschaft unter der Behandlung mit Ospemifen ist dieses sofort abzusetzen. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ospemifen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

SENSHIO ist während der Stillzeit nicht indiziert.

Fertilität

Ospemifen ist bei gebärfähigen Frauen nicht indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SENSHIO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ospemifen wurde an 1.892 VVA-Patientinnen in Dosierungen von 5–90 mg täglich beurteilt. In Studien

der Phase II und III reichte die Behandlungsdauer von 6 Wochen bis 64 Wochen. Die meisten Studienteilnehmerinnen (N = 1.370) waren mindestens 12 Wochen und 409 mindestens 52 Wochen (1 Jahr) lang behandelt worden. Die Therapie wurde bei 5,7 % der mit Ospemifen und 1,8 % der mit Placebo behandelten Frauen aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen abgesetzt. In der mit Ospemifen 60 mg behandelten Gruppe wurde als häufigste Nebenwirkung über Hitzewallungen berichtet (7,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse (bevorzugter Begriff) und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ospemifen wurde Versuchspersonen in Einzeldosen von bis zu 800 mg/Tag und bei wiederholter Gabe in Dosen von bis zu 240 mg/Tag über 7 Tage und in Dosen von bis zu 200 mg/Tag über 12 Wochen verabreicht. Für Ospemifen ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei einer Überdosierung sollten entsprechend den Anzeichen und Symptomen der Patientin allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren; ATC-Code: G03XC05.

Pharmakodynamische Wirkungen

Postmenopausal auftretende Abnahmen der Estrogenspiegel führen zu vulvovaginaler Atrophie (VVA); charakterisiert ist diese durch eine verminderte Reifung der Scheidenepithelzellen, einen fortschreitenden Rückgang der Gefäßversorgung vaginaler Gewebe und eine verminderte Lubrikation. Der Glycogengehalt der Scheidenepithelzellen nimmt ebenfalls ab, mit konsekutiv verminderter Besiedlung durch Laktobazillen und erhöhtem vaginalem pH-Wert. Diese Veränderungen führen zu klinischen Zeichen wie vaginale Trockenheit, Rötung, Petechien, Blässe und leichte Verletzlichkeit der Scheidenschleimhaut. Darüber hinaus können



SHIONOGI

Senshio® 60 mg Filmtabletten

In den gepoolt ausgewerteten Studien der Phase 2 und 3 beobachtete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vulvovaginale Candidiasis/ Pilzinfektionen	–
Gefäßerkrankungen	Hitzevallungen	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	–
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Scheidenausfluss, Ausfluss aus dem Genitalbereich	Endometriumhypertrophie ^a (sonographisch bestimmte Gebärmutterschleimhaut- dicke)
Erfahrungen mit Ospemifen nach dem Inverkehrbringen		
MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlich- keit ^b , Überempfindlichkeit ^b , geschwollene Zunge
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (schließt ery- thematösen Hautausschlag und generalisierten Hautaus- schlag mit ein)	Pruritus Urtikaria

^a Endometriumhypertrophie ist ein Begriff aus der MedDRA-Terminologie und bezeichnet sonographische Befunde hinsichtlich der Gebärmutterschleimhautdicke.

^b Berichtet wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich unter Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufgeführter Nebenwirkungen, geschwollener Zunge, Rachenödem und Rachenverengung.

diese Veränderungen zu chronischen Symptomen im Zusammenhang mit einer VVA führen, wobei es sich bei der Scheidentrockenheit und der Dyspareunie um die häufigsten Beschwerden handelt.

Die biologischen Wirkungen von Ospemifen werden vermittelt durch die Bindung von Ospemifen und seinem Hauptmetaboliten an Estrogenrezeptoren. Der relative Beitrag des Metaboliten zur pharmakologischen Wirkung wird auf etwa 40 % geschätzt. Diese Bindung führt sowohl zur Aktivierung bestimmter estrogener Signalwege (Agonismus) als auch zur Blockade anderer estrogener Signalwege (Antagonismus). Das Profil der biologischen Aktivität beim Menschen wird vorwiegend von der Muttersubstanz bestimmt.

Nichtklinische Befunde zeigen, dass Ospemifen und sein Hauptmetabolit in der Vagina eine estrogenähnliche Wirkung entfalten und dadurch eine vermehrte Zellreifung und Schleimbildung des Scheidenepithels bewirken. In der Brustdrüse besitzen sie eine vorwiegend estrogenantagonistische Wirkung. Im Skelett besitzt Ospemifen eine agonistenähnliche Aktivität. Im Uterus entfalten Ospemifen und sein Hauptmetabolit schwache partiell agonistische/antagonistische Wirkungen. Diese präklinischen Befunde stehen im Einklang mit Befunden aus klinischen Studien, in denen Ospemifen günstige Wirkungen auf die vaginale Physiologie ohne evidente estrogenartige Wirkungen auf das Brustgewebe (siehe 5.1 Klinische Sicherheit) zeigte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Bestimmung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Ospemifen erfolgte in erster Linie in zwei multizentrischen, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer

von jeweils 12 Wochen (Studie 1 und 2) sowie in einer dritten Studie, einer 52-wöchigen Langzeit-Sicherheitsstudie (Studie 3), welche jeweils an postmenopausalen Patientinnen mit vulvovaginaler Atrophie (VVA) durchgeführt wurden. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.102 Patientinnen 60 mg Ospemifen und 787 Patientinnen Placebo. In den beiden 12-wöchigen Studien (Studie 1 und 2) erhielten 739 Patientinnen Ospemifen und 724 Patientinnen Placebo. Alle Patientinnen erhielten ein nichthormonelles vaginales Gleitmittel zur Anwendung je nach Bedarf; daher sind die in der Ospemifen-Behandlungsgruppe beobachteten Effekte auf die Wirksamkeitseindpunkte als Wirkungen zu werten, die zusätzlich zu den durch das Gleitmittel alleine erzielten erreicht wurden. Das Untersuchungskollektiv bestand aus generell gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 41 und 80 Jahren (mittleres Alter = 59 Jahre), welche bei Baseline im Vaginalabstrich $\leq 5,0\%$ oberflächliche Zellen und einen vaginalen pH-Wert $> 5,0$ aufwiesen und ferner mindestens ein Symptom einer mittelschweren oder schweren VVA aufweisen mussten, wobei die Patientinnen das sie am stärksten belastende Symptom auswählen mussten. Es gab vier koprämäre Endpunkte, für welche die Veränderung gegenüber Baseline erfasst wurde: prozentualer Anteil von Parabasalzellen und oberflächlichen Zellen im Vaginal-

abstrich, vaginaler pH- Wert und am stärksten belastendes Symptom der VVA (Trockenheit oder Dyspareunie).

Bei der Langzeitstudie (Studie 3) handelte es sich um eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie bei 426 postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus. Von den 426 in die Studie aufgenommenen Patientinnen wurden 363 (85,2 %) auf die einmal tägliche orale Gabe von Ospemifen 60 mg und 63 (14,8 %) auf Placebo randomisiert. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen lag in der mit Ospemifen 60 mg behandelten Gruppe bei 61,7 Jahren und in der Placebogruppe bei 62,9 Jahren.

Klinische Wirksamkeit

Physiologisches Ansprechen (objektive Messgrößen)

Ospemifen bewirkte eine Besserung der postmenopausalen physiologischen Veränderungen. In den beiden separat durchgeführten 12-wöchigen zulassungsrelevanten Studien (Studie 1 und 2) war die Behandlung mit Ospemifen im Vergleich zu Placebo nach 4 und 12 Wochen mit einer jeweils gegenüber Baseline erhobenen statistisch signifikanten mittleren Abnahme des prozentualen Anteils von Parabasalzellen und des vaginalen pH-Werts und einer ebenfalls gegenüber Baseline erhobenen statistisch signifikanten mittleren Zunahme des prozentualen Anteils oberflächlicher Zellen verbunden (für jeden Parameter $p < 0,001$ vs. Placebo). Diese Verbesserungen bei den objektiven Messgrößen (oberflächliche Zellen, Parabasalzellen und pH-Wert) wurden bei den mit Ospemifen behandelten Patientinnen in einer Langzeitstudie bis zur Woche 52 aufrechterhalten. Die Effektgröße war in allen drei Studien vergleichbar.

Symptome (subjektive Messgrößen)

Das am stärksten belastende Symptom wurde anhand des folgenden Intensitätsscores bei Baseline sowie nach 4 und 12 Wochen beurteilt: keine Beschwerden = 0, leichte Beschwerden = 1, mittelstarke Beschwerden = 2, starke Beschwerden = 3. In Tabelle 1 ist die mittlere Veränderung des Intensitätsscores des am stärksten belastenden Symptoms nach 12 Wochen mit den entsprechenden teststatistischen Ergebnissen für den Unterschied gegenüber Placebo für die Studien 1 und 2 aufgeführt.

In Tabelle 2 auf Seite 4 ist der prozentuale Anteil der Studienteilnehmerinnen angegeben, von denen nach 12 Wochen über eine Veränderung ihres am stärksten belastenden Symptoms berichtet wurde. „Besserung“ war definiert als Rückgang des Intensitätsscores um mindestens 1 Punkt. „Rückbildung“ war definiert als Beschwerdefreiheit oder nur noch leichte Beschwerden nach 12 Wochen. Eine „erhebliche

Tabelle 1: Primäre Wirksamkeitsanalyse – Veränderung des am stärksten belastenden Symptoms von Baseline bis Woche 12 (ITT, LOCF)

Studie	Trockenheit			Dyspareunie		
	60 mg OSP	Placebo	p-Wert	60 mg OSP	Placebo	p-Wert
Studie 1	– 1,26	– 0,84	0,021	– 1,19	– 0,89	0,023
Studie 2	– 1,3	– 1,1	0,0803	– 1,5	– 1,2	0,0001

Senshio® 60 mg Filmtabletten



Tabelle 2: Prozentualer Anteil von Patientinnen mit Besserung, Rückbildung oder erheblicher Besserung des sie am stärksten belastenden Symptoms nach 12 Wochen unter Ospemifen (OSP) vs. Placebo (ITT, LOCF)

	Besserung		„Relief“		Erhebliche Besserung	
	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo	60 mg OSP	Placebo
Studie 1 Trockenheit	74,6 %	57,7 %	66,1 %	49,0 %	42,4 %	26,9 %
	p = 0,0101		p = 0,0140		p = 0,0172	
Studie 2 Trockenheit	70,6 %	68,2 %	61,9 %	53,2 %	46,3 %	34,3 %
	p = 0,7134		p = 0,1380		p = 0,0385	
Studie 1 Dyspareunie	68,3 %	54,1 %	57,5 %	41,8 %	40,8 %	29,5 %
	p = 0,0255		p = 0,0205		p = 0,0799	
Studie 2 Dyspareunie	79,9 %	63,9 %	63,0 %	47,4 %	52,8 %	38,7 %
	p = 0,0000		p = 0,0140		p = 0,0006	

Besserung“ lag nur dann vor, wenn bei einer Patientin für das sie am stärksten belastende Symptom bei Baseline mittelstarke oder starke Beschwerden angegeben worden waren und sich diese von starken zu leichten Beschwerden oder von starken bzw. mittelstarken Beschwerden zur Beschwerdefreiheit zurückgebildet hatten.

Bei der Besserung des am stärksten belastenden Symptoms von Baseline bis Woche 4 war in beiden Studien ein Trend zugunsten von Ospemifen gegenüber Placebo zu beobachten; allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Klinische Sicherheit

Im Durchschnitt aller placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit Ospemifen traten tiefe Venenthrombosen unter 60 mg Ospemifen mit einer Häufigkeit von etwa 3,65 Fällen pro 1.000 Patientinnenjahre (95 %-Konfidenzintervall: 0,44 bis 13,19) und unter Placebo mit einer Häufigkeit von 3,66 Fällen pro 1.000 Patientinnenjahre (95 %-Konfidenzintervall: 0,09 bis 20,41; relatives Risiko 1,0) auf.

Die endometriale Sicherheit bei Frauen wurde in den beiden 12-wöchigen Phase-III-Studien (Studie 1 und 2: Ospemifen, n = 302; Placebo, n = 301) bei Baseline und nach 12 Wochen beurteilt. Bei Studienteilnehmerinnen, welche die Verlängerung von Studie 1 abgeschlossen haben (Ospemifen, n = 41; Placebo, n = 18), und bei Patientinnen in der 52-wöchigen Langzeit-Sicherheitsstudie (Studie 3: Ospemifen, n = 276; Placebo, n = 46) wurde die endometriale Sicherheit anhand von Endometriumbiopsien bei Baseline und nach 12 Monaten untersucht. Bei insgesamt 317 Patientinnen unter Ospemifen und 64 unter Placebo wurde sowohl bei Baseline als auch nach 52 Wochen eine Biopsie durchgeführt. Über Fälle einer Endometriumhyperplasie wurde zu keinem der beiden Zeitpunkte berichtet.

Eine einzige Patientin (0,3 %) in der Ospemifengruppe entwickelte 88 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats eine Endometriumhyperplasie (einfache Hyperplasie ohne Atypie). Bei keiner der Patientinnen in beiden Gruppen kam es während der Studien zu einem Endometrium- oder Mammakarzinom. Im Durchschnitt aller placebokontrollierten klinischen Prüfungen bestand zwischen Ospemifen und Placebo bei den die Mammata betreffenden unerwünschten Ereignissen kein signifikanter Unterschied.

Die Inzidenz auffälliger, klinisch jedoch nicht relevanter Befunde bei der Brustpalpation und Mammographie ging im Verlauf der einjährigen Studie (Studie 3) im Kollektiv der mit Ospemifen 60 mg behandelten Patientinnen von 1,6 % auf 0,6 % bzw. von 11,8 % auf 8,1 % zurück. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die Inzidenz auffälliger, klinisch nicht relevanter Befunde bei der Mammographie im Placebokollektiv von 6,5 % auf 8,3 %. In der Placebogruppe lagen weder bei Baseline noch am Studienende auffällige Befunde bei der Brustpalpation vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ospemifen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet VVA gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ospemifen wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die T_{max} etwa 3–4 Stunden beträgt, wenn das Arzneimittel zu einer Mahlzeit eingenommen wird. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ospemifen wurde nicht ermittelt. Nach wiederholter Verabreichung von einmal täglich 60 mg Ospemifen bei Einnahme des Arzneimittels zu einer Mahlzeit betrug die mittlere C_{max} von Ospemifen 785 ng/ml und die mittlere AUC_{0-24h} 5.448 ng · h/ml.

Wenn SENSIO zu einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wird, ist die C_{max} im Vergleich zur Einnahme unter Nüchternbedingungen um den Faktor 2,5 und die AUC um den Faktor 1,9 höher, bei gleichzeitig geringerer Variabilität. In zwei Studien zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, die mit anderen Tablettenformulierungen als der kommerziellen Formulierung durchgeführt wurden, bewirkte eine fettarme Mahlzeit einen etwa zweifachen Anstieg der Ospemifen-Exposition und eine fettreiche Mahlzeit einen etwa dreifachen Anstieg der Ospemifen-Exposition. Es wird empfohlen, SENSIO zu einer Mahlzeit einzunehmen, und zwar jeden Tag zur gleichen Uhrzeit.

Bei gesunden Versuchspersonen wird die Resorption von Ospemifen bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von Omeprazol, einem Wirkstoff, welcher den pH-Wert des Magens anhebt, nicht beeinflusst.

Verteilung

Ospemifen wird in hohem Maße (zu > 99 %) an Serumproteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 448 l.

Biotransformation

Ospemifen wird primär durch CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert. In einer Massenbilanzstudie beim Menschen wurde beobachtet, dass der Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen in Abhängigkeit von der Bildungsrate (mit einer $t_{1/2}$, die mit derjenigen der Muttersubstanz vergleichbar ist) eliminiert wird. Als hauptsächliche radioaktive Komponente sowohl im Plasma als auch in den Fäzes wurden Ospemifen und der Hauptmetabolit 4-Hydroxyospemifen nachgewiesen.

Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen machten etwa 20 % bzw. 14 % der Gesamtradioaktivität im Serum aus. Die scheinbare Gesamtkörper-Clearance beträgt bei Ermittlung anhand eines populationspharmakokinetischen Modells 9,16 l/h.

In klinisch relevanten Konzentrationen bewirkten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen *in vitro* keine Hemmung oder Induktion der Aktivität von CYP450-Enzymen. In *In-vitro*-Untersuchungen erwies sich Ospemifen als schwacher Inhibitor von CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 und CYP2D6. *In-vitro*-Untersuchungen haben ferner gezeigt, dass Ospemifen ein schwacher Induktor von CYP2B6 und CYP3A4 ist. In *In-vitro*-Untersuchungen bewirkten Ospemifen und 4-Hydroxyospemifen in klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von P-Glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), organischem Anionentransporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT2, organischem Anionentransporter (OAT) 1 oder OAT3. Es ist nicht bekannt, ob Ospemifen im Darm ein BCRP-Substrat ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ospemifen zusammen mit einem BCRP-Inhibitor angewendet wird.

Elimination

Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Ospemifen beträgt bei postmenopausalen Frauen etwa 25 Stunden. Nach oraler Verabreichung von [3 -H]-Ospemifen wurden etwa 75 % der Dosis mit den Fäzes und etwa 7 % mit dem Urin ausgeschieden. Weniger als 0,2 % der Ospemifendosis wurden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Einnahme zu einer Mahlzeit weist Ospemifen innerhalb des Dosisbereichs von 60 mg bis 240 mg eine lineare Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetik in Subpopulationen

Alter

Im untersuchten Altersbereich (40 bis 80 Jahre) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der Ospemifen-Pharmakokinetik beobachtet. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden mit SENSIO keine pharmakokinetischen Untersuchungen durchgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance der unveränderten Muttersubstanz ist ein Eliminationsweg von untergeordneter Bedeutung; weniger als 0,2% der Ospemifendosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion war die Ospemifen-Exposition im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen um etwa 20% erhöht. Zwischen Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Versuchspersonen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet. Dieser Unterschied wird nicht als klinisch relevant angesehen, und bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Ospemifen wird primär in der Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Ospemifen wird bei leichter und mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Scores 5–9) im Vergleich zu entsprechenden gesunden Kontrollpersonen nur geringfügig beeinträchtigt. Bei Patientinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die Ospemifen- und 4-Hydroxyospemifen-Exposition etwa 30% bzw. 70% höher. Angesichts der inhärenten pharmakokinetischen Variabilität von Ospemifen werden diese Veränderungen der Pharmakokinetik von Ospemifen bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht als klinisch relevant angesehen. Bei Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) wurde die Pharmakokinetik von Ospemifen nicht untersucht.

Sonstige besondere Populationen

Geschlecht

SENSHIO ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen angezeigt.

Ethnie

Ethnisch bedingte pharmakokinetische Unterschiede wurden in den VVA-Studien an 1.091 postmenopausalen Frauen, darunter 93,1% weißer Hautfarbe, 3,9% schwarzer Hautfarbe, 1,8% asiatischer Ethnie und 1,1% sonstiger ethnischer Gruppen, untersucht. Zwischen diesen Gruppen waren bei den Ospemifen-Plasmakonzentrationen keine Unterschiede feststellbar; der Einfluss der Ethnie kann jedoch nicht abschließend bestimmt werden.

Langsame CYP2C9-Metabolisiererinnen

An der Metabolisierung von Ospemifen sind sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 beteiligt. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, bewirkte einen 1,4-fachen Anstieg der AUC von Ospemifen. Bei langsamen CYP2C9-Metabolisiererinnen kann die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren zu einem stärkeren Anstieg der systemischen Ospemifen-Konzentration führen. Daher ist die Anwendung von SENSHIO zusammen mit starken/mäßigen CYP3A4-Inhibitoren bei Patientinnen zu vermeiden, bei denen aufgrund einer Genotypisierung oder aufgrund von anamnestischen Anga-

ben/Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt ist oder vermutet wird, dass sie langsame CYP2C9-Metabolisiererinnen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Maus, Ratte, Hund und Cynomolgusaffe waren Ovar, Uterus und Leber die Hauptzielorgane der Toxizität. Ospemifen-bedingte Veränderungen umfassten Follikelzysten der Ovarien, Atrophie des Endometriumstromas und Endometriumhypertrophie/-hyperplasie; diese entsprachen der pharmakologischen Aktivität von Ospemifen beim intakten Tier mit normalem Zyklus. In der Leber wurden Hepatozytenhypertrophie oder vermehrte Glykogenspeicherung, ein Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) beobachtet. Insgesamt sind diese Befunde charakteristisch für eine Induktion von CYP-Isoenzymen und gelten als adaptive Reaktionen ohne histopathologischen Hinweis auf eine Leberschädigung. Bei postmenopausalen Frauen, die im Rahmen klinischer Studien mit Ospemifen behandelt wurden, wurden keine Veränderungen biochemischer Blutwerte wie ALT oder ALP festgestellt. Zusammenfassend werden die bei den Versuchstieren in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung beobachteten Leberveränderungen als adaptive Veränderungen infolge der Enzyminduktion beurteilt. In Anbetracht des Fehlers klinischer Anzeichen einer Leberschädigung, sind diese Befunde wahrscheinlich kein Anlass für Sicherheitsbedenken beim Menschen.

Bei Untersuchung in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsystemen war Ospemifen weder mutagen noch klastogen.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Mäusen verursachte Ospemifen ein vermehrtes Auftreten neoplastischer Veränderungen in Nebenniere und Ovar. Die systemische Exposition (AUC) entsprach dem 2,1-, 4,0- bzw. 4,7-Fachen der AUC bei postmenopausalen Frauen, die 60 mg/Tag einnahmen. Bei den mit hohen Dosen behandelten Tieren fand sich in der Nebenniere eine erhöhte Inzidenz von Tumoren der subkapsulären Zellen und der Nebennierenrinde. Im Ovar wurden in allen Behandlungsgruppen vermehrt Keimstrang-Stromatumore, tubulostromale Tumore, Granulosazelltumore und Luteome beobachtet.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten verursachte Ospemifen in allen Dosisstufen einen deutlichen Anstieg von überwiegend benignen Veränderungen am Thymus. Dieser Effekt war wahrscheinlich auf die antiestrogene Wirkung von Ospemifen in diesem Zielgewebe zurückzuführen, wodurch der in der Pubertät von den Estrogenen in Gang gesetzte Prozess der physiologischen Thymusinvolution (Atrophie) abgeschwächt wird. In der Leber wurde bei allen Ospemifen-Dosisstufen ein Anstieg von Leberzelltumoren verzeichnet. Die systemische Exposition (AUC) betrug bei den verabreichten Dosen das 0,3-, 1,0- bzw.

1,2-Fache der AUC bei postmenopausalen Frauen, die 60 mg/Tag einnahmen.

Insgesamt wird angenommen, dass die Tumorentwicklung in diesen Studien bei Behandlung der Tiere während ihrer reproduktiven Phase auf nagerspezifische hormonelle Mechanismen zurückzuführen war; diese Befunde haben für postmenopausale Frauen wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

Ospemifen war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. In einer Zweigenerationen-Reproduktionsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung rief Ospemifen vermehrt Postimplantationsverluste, eine erhöhte Anzahl von Totgeburten sowie vermehrt postnatale Verluste der Jungtiere in der F1-Generation hervor. In der maternalen F0-Generation wurde eine signifikant verlängerte Gestationsdauer beobachtet. Alle Expositionen waren jedoch weit unterhalb der beim Menschen vorgesehenen Exposition. Die beobachteten Auswirkungen auf die Fortpflanzung werden auf die Estrogenrezeptor-Aktivität von Ospemifen zurückgeführt. Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. SENSHIO ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 578)
Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Povidon (E 1201)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Polyethylenglycol (E 1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung. Packungen mit 7 oder 28 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Senshio® 60 mg Filmtabletten



7. INHABER DER ZULASSUNG

Shionogi Limited
33 Kingsway
London WC2B 6UF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

Ausführliche Informationen zu diesem
Arzneimittel sind auf den Internetseiten
der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Örtlicher Vertreter oder Lokaler Ansprechpartner:

Shionogi GmbH
Leopoldstr. 23
80802 München,
Deutschland
Telefon-Nr.: 089 21093049
Email: kontakt@shionogi.eu

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt