

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Senshio 60 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ospemifeno.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,82 mg de lactosa en forma de monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película ovalados biconvexos, blancos o blanquecinos, de 12 mm x 6,45 mm, grabados con “60” por una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Senshio está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) de moderada a grave en mujeres posmenopáusicas.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada es un comprimido de 60 mg una vez al día tomado con alimentos a la misma hora cada día.

Si se omite una dosis, el comprimido se debe tomar con alimentos tan pronto como se acuerde la paciente. No se debe tomar una dosis doble en el mismo día.

#### *Personas de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de la dosis en las pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

El ospemifeno no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, no se recomienda utilizar Senshio en estas pacientes (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No existe una recomendación de uso específica para el ospemifeno en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de la AVV sintomática de moderada a grave en mujeres posmenopáusicas.

## Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se debe tomar tragándolo entero una vez al día con alimentos y a la misma hora cada día

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes pasados o activos de acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa retiniana.
- Sangrado vaginal inexplicado.
- Pacientes con sospecha de cáncer de mama o que reciben tratamiento activo (incluyendo tratamiento adyuvante) contra el cáncer de mama (ver sección 4.4).
- Sospecha de neoplasia o neoplasia activa dependiente de hormonas sexuales (p. ej., cáncer de endometrio).
- Pacientes con signos o síntomas de hiperplasia endometrial; en este grupo de pacientes la seguridad no ha sido estudiada.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática, el ospemifeno solo se debe iniciar para tratar síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida, p. ej., dispareunia y sequedad vaginal. En todos los casos se deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios al menos cada año, teniendo en cuenta los otros síntomas menopáusicos, los efectos sobre el tejido mamario y uterino, y los riesgos tromboembólicos y cerebrovasculares. El ospemifeno solo se debe continuar mientras se considere que el beneficio es superior al riesgo.

## Hallazgos endometriales

En los estudios clínicos se ha observado un incremento medio de 0,8 mm en el grosor del endometrio después de 12 meses (determinado por ecografía especificada en el protocolo) y no hubo un aumento del sangrado vaginal ni de la oligometrorragia en el grupo tratado con ospemifeno en comparación con el grupo tratado con placebo. En caso de que se presente sangrado u oligometrorragia durante el tratamiento, o que continúe después de haber suspendido el tratamiento, se debe investigar siempre, lo que puede incluir una biopsia de endometrio, a fin de excluir cualquier neoplasia endometrial. La incidencia de hiperplasia endometrial fue del 0,3 % (1 caso de entre 317 biopsias) al cabo de 1 año de tratamiento, con un límite superior de confianza al 95 % del 1,74 % (ver sección 5.1). En las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con ospemifeno durante un periodo de hasta 1 año se notificaron pólipos endometriales benignos en un 0,4 % de las mismas en comparación con un 0,2 % en las mujeres que recibieron tratamiento con placebo.

## Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV)

El riesgo de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) aumenta con otros moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE). El riesgo de TEV asociado al ospemifeno no puede excluirse. Los factores de riesgo de TEV generalmente aceptados incluyen la edad avanzada, los antecedentes familiares, la obesidad grave ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) y el lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TEV aumenta temporalmente con la inmovilización prolongada, los traumatismos graves y las intervenciones de cirugía mayor. Se debe suspender el ospemifeno al menos con 4 a 6 semanas de antelación y durante cualquier inmovilización prolongada (p. ej., recuperación después de una intervención quirúrgica o reposo prolongado en cama). El tratamiento solo debe reanudarse después de que la paciente haya sido movilizada.

Si se desarrolla un TEV después de iniciar el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe aconsejar a las pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si experimentan un

síntoma potencialmente tromboembólico (p. ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho o disnea).

#### Acontecimientos cerebrovasculares

El riesgo de acontecimientos cerebrovasculares posiblemente aumente con otros MSRE. No puede excluirse el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares asociados al ospemifeno. Esto debe tenerse en cuenta al prescribir el ospemifeno a mujeres posmenopáusicas con antecedentes u otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

#### Patología ginecológica preexistente aparte de los signos de atrofia vaginal

Los datos de los ensayos clínicos sobre la utilización del ospemifeno en pacientes con otras patologías ginecológicas son limitados. Se recomienda que cualquier otra patología adicional sea investigada y tratada adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con el ospemifeno.

#### Cáncer de mama

El ospemifeno no ha sido estudiado formalmente en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. No se dispone de datos sobre el uso concomitante del ospemifeno con medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama temprano o avanzado. Por consiguiente, el ospemifeno solo se debe utilizar para tratar la AVV después de que se haya completado el tratamiento del cáncer de mama, incluido el tratamiento adyuvante.

#### Sofocos

El ospemifeno puede aumentar la incidencia de los sofocos y no es eficaz para reducir los sofocos asociados a la deficiencia de estrógenos. En algunas pacientes asintomáticas pueden producirse sofocos al comenzar el tratamiento. Alrededor del 1 % de las pacientes abandonaron el programa clínico en fase 2/3 por aparición de sofocos.

#### Administración conjunta con fluconazol

Se recomienda precaución cuando se administre el ospemifeno junto con fluconazol (ver sección 4.5). Si fuera necesario, por una disminución de la tolerancia, el ospemifeno debe interrumpirse mientras que dure el tratamiento con fluconazol.

#### Contenido de lactosa

Senshio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Contenido de sodio

Senshio contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos sobre el ospemifeno

El fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A y del CYP2C9, e inhibidor potente del CYP2C19, aumentó el área bajo la curva (AUC) del ospemifeno 2,7 veces. Estos resultados sugieren que debe esperarse que la administración conjunta de ospemifeno con cualquier medicamento que inhiba la actividad tanto del CYP3A4 como del CYP2C9 (p. ej., el fluconazol) aumente la exposición del ospemifeno de forma similar. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre el ospemifeno

de forma conjunta con fluconazol. En caso de disminución de la tolerancia al ospemifeno, este se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con fluconazol.

El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la glucoproteína P, aumentó el AUC del ospemifeno 1,4 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo, dada la variabilidad farmacocinética inherente del ospemifeno. Por consiguiente, no hay razón para esperar que los inhibidores potentes del CYP3A4 causen un cambio clínicamente importante en la exposición al ospemifeno. Se debe evitar la administración conjunta del ospemifeno con los inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 en las pacientes en las que se sepa o sospeche que son metabolizadoras lentas del CYP2C9, basándose en el genotipado o los antecedentes/experiencia previos con otros sustratos del CYP2C9.

La rifampicina, un potente inductor de la enzima CYP3A y CYP2C9 hizo disminuir el AUC del ospemifeno en un 58 %. Por tanto, se debe esperar que la administración conjunta del ospemifeno con inductores enzimáticos potentes como la carbamazepina, la fenitoína, la hierba de San Juan y la rifabutina disminuya la exposición al ospemifeno, lo que puede reducir el efecto clínico.

La inhibición de UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 o UGT1A8 puede afectar potencialmente la glucuronidación de ospemifeno y/o 4-hidroxiospemifeno.

En los sujetos sanos, la absorción del ospemifeno no se ve afectada por la administración conjunta de omeprazol para uso oral, un fármaco que aumenta el pH gástrico.

#### Efectos del ospemifeno sobre otros medicamentos

Se han realizado estudios de interacciones con sustratos de prueba para CYP2C9 (warfarina), CYP3A4 (midazolam), CYP2C19, y CYP3A4 (omeprazol) y CYP2B6 (bupropión). El ospemifeno no causó un cambio clínicamente importante en la exposición a los sustratos, lo que indica que el ospemifeno no afecta a dichas actividades enzimáticas *in vivo* en un grado clínicamente significativo.

El ospemifeno y su metabolito principal, el 4-hidroxiospemifeno, inhibieron *in vitro* el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 en concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, el ospemifeno puede aumentar las concentraciones de los medicamentos que son sustratos de OCT1 (p. ej., metformina, aciclovir, ganciclovir y oxaliplatino).

*In vitro*, el ospemifeno y el 4-hidroxiospemifeno inhibieron la glucuronidación principalmente por UGT1A3 y UGT1A9 en concentraciones clínicamente relevantes. La farmacocinética de los medicamentos que son metabolizados principalmente por UGT1A3 y UGT1A9 puede verse afectada cuando se administran simultáneamente con ospemifeno y la administración simultánea se debe realizar con precaución.

No se ha estudiado la seguridad de utilizar el ospemifeno de forma concomitante con estrógenos u otros MSRE, tales como tamoxifeno, toremifeno, bazedoxifeno y raloxifeno, por lo que no se recomienda el uso simultáneo.

Debido a su naturaleza lipófila y a sus características de absorción, no se puede descartar la interacción entre el ospemifeno y medicamentos como orlistat. Por tanto, se recomienda precaución cuando se combine ospemifeno con orlistat. Se debe realizar una monitorización clínica de la reducción de la eficacia del ospemifeno.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Senshio es para uso exclusivo en mujeres posmenopáusicas y no debe utilizarse en mujeres en edad fértil. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con ospemifeno, se debe retirar el ospemifeno inmediatamente.

No hay datos relativos al uso del ospemifeno en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce cuál es el riesgo potencial en los seres humanos.

#### Lactancia

Senshio no se debe utilizar durante la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Senshio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son los sofocos (7,5 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran más abajo según los términos preferidos de la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### **Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Candidiasis vulvovaginal / infecciones micóticas	-
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad al fármaco <sup>b</sup> , hipersensibilidad <sup>b</sup> , hinchazón de la lengua
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>c</sup>	
Trastornos vasculares	Sofocos <sup>d</sup>	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (incluye erupción eritematosa, erupción generalizada)	Prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Flujo vaginal, flujo genital, hemorragia vaginal	Hipertrofia endometrial <sup>a</sup> (engrosamiento endometrial ecográfico)

<sup>a</sup> La hipertrofia endometrial es un término del diccionario MedDRA que representa un engrosamiento del endometrio observado mediante ecografía.

<sup>b</sup> Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que incluían reacciones adversas enumeradas en los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, hinchazón de la lengua, edema faríngeo y opresión en la garganta.

<sup>c</sup> La frecuencia de la cefalea notificada en la tabla se calculó a partir de los ensayos clínicos de fase 2/3, en los que la frecuencia fue comparable entre los grupos de 60 mg de ospemifeno (5,4 %) y placebo (5,9 %).

<sup>d</sup> Sofocos, incluye hiperhidrosis.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

El ospemifeno ha sido administrado a sujetos en dosis únicas de hasta 800 mg al día y en dosis repetidas de hasta 240 mg/día durante 7 días, y de hasta 200 mg/día durante 12 semanas. No existe un antídoto específico para el ospemifeno. En el caso de una sobredosis, se deben iniciar medidas generales de apoyo dependiendo de los signos y síntomas de la paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, moduladores selectivos del receptor de estrógenos; código ATC: G03XC05

#### Efectos farmacodinámicos

El ospemifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos no esteroideos.

El descenso en los niveles de estrógenos que ocurre después de la menopausia da lugar a la AVV, la cual se caracteriza por una menor maduración de las células epiteliales de la vagina, un descenso progresivo en la vascularización de los tejidos vaginales y una reducción de la lubricación. El contenido de glucógeno de las células epiteliales vaginales también se reduce, dando lugar a una menor colonización de los lactobacilos y a un aumento del pH de la vagina. Estos cambios dan lugar a unos signos clínicos que incluyen sequedad vaginal, enrojecimiento, Petequias, palidez y friabilidad de la mucosa. Además, estos cambios pueden provocar síntomas crónicos asociados con la AVV, siendo los más comunes la sequedad vaginal y la dispareunia.

Las acciones biológicas del ospemifeno están mediadas por la unión del ospemifeno y de su metabolito principal a los receptores de estrógenos. La contribución relativa del metabolito al efecto farmacológico se estima que es de un 40 % aproximadamente. Esta unión provoca la activación de algunas rutas estrogénicas (agonismo) y el bloqueo de otras rutas estrogénicas (antagonismo). El perfil de actividad biológica en seres humanos se debe predominantemente al compuesto original.

Los datos no clínicos demuestran que el ospemifeno y su metabolito principal ejercen un efecto en la vagina parecido al de los estrógenos, aumentando la maduración celular y la mucificación del epitelio vaginal. En la glándula mamaria poseen predominantemente un efecto antagonista de estrógenos. En los huesos, el ospemifeno tiene una actividad de tipo agonista. En el útero, el ospemifeno y su metabolito principal ejercen efectos parciales débiles de agonista y antagonista. Estos datos no clínicos son coherentes con los datos de los ensayos clínicos, en los que el ospemifeno demostró favorecer la fisiología vaginal, sin unos efectos aparentes de tipo estrogénico sobre el tejido de la mama (ver el subapartado “Eficacia clínica y seguridad”).

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad del ospemifeno fueron determinadas principalmente a partir de dos ensayos multicéntricos controlados con placebo de 12 semanas de duración (ensayos 15-50310 y 15-50821) y de un tercer ensayo de seguridad a largo plazo de 52 semanas de duración (ensayo 15-50718) en pacientes posmenopáusicas con AVV. En dichos ensayos, un total de 1102 mujeres recibieron 60 mg de ospemifeno y otras 787 recibieron placebo.

En los dos estudios a 12 semanas (ensayos 15-50310 y 15-50821), 739 mujeres recibieron ospemifeno y 724 recibieron placebo. Todas las pacientes recibieron un lubricante vaginal no hormonal para utilizar según necesidad; por lo tanto, los efectos sobre las variables de eficacia en el grupo de tratamiento con ospemifeno fueron efectos sumados a los conseguidos solo con el uso del lubricante. La población del estudio consistió en mujeres posmenopáusicas con buena salud general de entre 41 y 80 años de edad (edad media = 59 años) que al inicio contaban con  $\leq 5,0$  % de células superficiales en el frotis vaginal, un pH vaginal  $> 5,0$  y debían tener al menos un síntoma moderado o grave de AVV, debiendo elegir las pacientes el síntoma más molesto (SMM). Había cuatro criterios principales de valoración para los cuales se midió el cambio desde el inicio: el porcentaje de células parabasales y superficiales en el frotis vaginal, el pH vaginal, y el SMM de la AVV (sequedad o dispareunia).

El estudio a largo plazo (ensayo 15-50718) fue un estudio aleatorizado de eficacia y seguridad de 52 semanas, doble ciego, controlado con placebo y realizado en 426 mujeres posmenopáusicas con el útero intacto. De las 426 mujeres incluidas en el estudio, 363 (85,2 %) fueron asignadas aleatoriamente a dosis orales de ospemifeno de 60 mg una vez al día y 63 (14,8 %) pacientes fueron asignadas aleatoriamente a un placebo. La edad media de las participantes fue de 61,7 años en el grupo de 60 mg de ospemifeno y de 62,9 años en el grupo del placebo.

### Eficacia clínica

#### *Respuestas fisiológicas (medidas objetivas)*

El ospemifeno (OSP) mejoró los cambios fisiológicos de la posmenopausia. En dos ensayos clínicos de registro diferentes, de 12 semanas de duración (ensayos 15-50310 y 15-50821), el ospemifeno se asoció con un descenso medio estadísticamente significativo desde el inicio en el porcentaje de células parabasales y en el pH vaginal, y con un aumento medio estadísticamente significativo desde el inicio en el porcentaje de células superficiales, en comparación con el placebo ( $P < 0,001$  para cada parámetro) en las semanas 4 y 12. Esta mejora en las medidas objetivas (células superficiales y parabasales y pH) se mantuvo en el tiempo de forma sostenida en las mujeres tratadas con ospemifeno en un estudio a largo plazo de hasta 52 semanas. La magnitud del efecto fue similar en los tres ensayos (ensayos 15-50310, 15-50821 y 15-50718).

#### *Síntomas (medidas subjetivas)*

El síntoma más molesto (SMM) fue evaluado al inicio, y a las 4 y 12 semanas, puntuando la intensidad de la forma siguiente: ninguno=0, leve=1, moderado=2, grave=3. La tabla 2 muestra el cambio medio en la puntuación de la intensidad del SMM después de 12 semanas con las pruebas estadísticas asociadas para la diferencia con el placebo en los ensayos 15-50310 y 15-50821.

**Tabla 2 Análisis primario de eficacia – cambio desde el inicio a la semana 12 en el síntoma más molesto (ITT LOCF\*)**

Estudio	Sequedad			Dispareunia		
	60 mg OSP	Placebo	valor de p (P)	60 mg OSP	Placebo	valor de p (P)
<b>Ensayo 15-50310</b>	-1,26	-0,84	0,021	-1,19	-0,89	0,023
<b>Ensayo 15-50821</b>	-1,3	-1,1	0,0803	-1,5	-1,2	0,0001

\*Valor obtenido en la última observación registrada (LOCF)

La tabla 3 muestra el porcentaje de sujetos que notificaron un cambio en su SMM en la semana 12. La “mejoría” fue definida como una reducción en la puntuación de intensidad de un punto o más. El “alivio” fue definido como la ausencia de síntomas o presencia solo de síntomas leves en la semana 12.

La “mejoría sustancial” se restringió a las pacientes que tenían un SMM moderado o grave al inicio y cambiaron de grave a moderado, o de grave o moderado a ningún síntoma.



**Tabla 3 Porcentaje de pacientes con mejoría, alivio o mejoría sustancial del SMM al cabo de 12 semanas tratadas con ospemifeno en comparación con placebo (ITT LOCF\*)**

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

\*Valor obtenido en la última observación registrada (LOCF)

En ambos ensayos se observó una tendencia a la mejoría del SMM desde el inicio hasta la 4ª semana, a favor del ospemifeno en comparación con el placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### Seguridad clínica

En todos los ensayos clínicos de ospemifeno controlados con placebo se produjo trombosis venosa profunda con una frecuencia de aproximadamente 3,65 casos por cada 1000 pacientes año con una pauta de 60 mg de ospemifeno (intervalo de confianza del 95 % entre 0,44 y 13,19) frente a 3,66 casos por cada 1000 pacientes año con placebo (intervalo de confianza del 95 % entre 0,09 y 20,41; el riesgo relativo es 1,0).

La seguridad para el endometrio en las mujeres fue analizada al inicio y al cabo de 12 semanas en los dos estudios de 12 semanas de fase 3 (ensayos 15-50310 y 15-50821: ospemifeno, n=302; placebo, n=301). Para las pacientes que completaron el ensayo 15-50310 de extensión (ospemifeno, n=41; placebo, n=18) y para las del estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (ensayo 15-50718: ospemifeno, n=276; placebo, n=46), se evaluó la seguridad endometrial mediante biopsia de endometrio al inicio y a los 12 meses. En total, 317 mujeres que recibieron ospemifeno y 64 que recibieron placebo se sometieron a una biopsia al inicio así como en la semana 52. No se notificaron casos de hiperplasia endometrial en ninguno de los puntos temporales.

Solo hubo una paciente (0,3 %) que desarrolló una hiperplasia endometrial en el grupo del ospemifeno (hiperplasia simple sin atipia) 88 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Durante los ensayos ninguna paciente en ninguno de los grupos desarrolló cáncer de endometrio ni de mama. En todos los ensayos clínicos de ospemifeno controlados con placebo no hubo una diferencia significativa en cuanto a reacciones adversas relacionadas con la mama entre el ospemifeno y el placebo. La incidencia de resultados anormales en la palpación de la mama y la mamografía, si bien no significativos clínicamente, se redujo en la población de 60 mg de ospemifeno durante el ensayo a un año (ensayo 15-50718) del 1,6 % al 0,6 % y del 11,8 % al 8,1 %, respectivamente. Por el contrario, los resultados anormales en la mamografía, no significativos clínicamente, aumentaron en la población tratada con placebo del 6,5 % al 8,3 %. No se hallaron resultados anormales en la palpación de la mama en el grupo tratado con placebo al inicio ni al final del ensayo.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ospemifeno en todos los grupos de la población pediátrica en AVV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El ospemifeno se absorbe rápidamente después de su administración oral, con una  $T_{max}$  de aproximadamente 3-4 horas después de la administración con alimentos. La biodisponibilidad absoluta del ospemifeno no ha sido establecida. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-24h}$  medios para el ospemifeno fueron de 785 ng/ml y de 5448 ng•hr/ml, respectivamente, después de dosis repetidas de 60 mg de ospemifeno una vez al día con alimentos.

Cuando el ospemifeno se administra con una comida rica en grasas, la  $C_{max}$  y el AUC son 2,5 y 1,9 veces mayores respectivamente, con una menor variabilidad que si se administra en ayunas. En dos ensayos sobre efectos de los alimentos con formulaciones en comprimidos diferentes de la formulación comercial, las comidas pobres en grasas dieron lugar a alrededor del doble de la exposición al ospemifeno y las comidas ricas en grasas a alrededor del triple de la exposición al ospemifeno. Se recomienda que el ospemifeno se ingiera con alimentos a la misma hora cada día.

### Distribución

El ospemifeno y 4-hidroxiospemifeno se unen en gran medida (ambos >99 %) a las proteínas séricas. La distribución celular plasma/sangre de [ $^{14}C$ ]-ospemifeno (<3 %) y de [ $^{14}C$ ]-4-hidroxiospemifeno (<2 %) es baja. El volumen de distribución aparente es de 448 l.

### Biotransformación

El ospemifeno y su metabolito principal, 4-hidroxiospemifeno, se metabolizan mediante múltiples vías metabólicas, las enzimas principales implicadas son UGT1A3, UGT2B7, UGT1A1 Y UGT1A8 y CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19. El metabolito principal, el 4-hidroxiospemifeno, sufrió una eliminación limitada a la velocidad de formación (con un  $t_{1/2}$  similar al del compuesto original) en un estudio de equilibrio de masa en seres humanos. El componente radiactivo principal tanto en plasma como en las heces fue el ospemifeno y su principal metabolito el 4-hidroxiospemifeno. El ospemifeno y el 4-hidroxiospemifeno representaron aproximadamente el 20 % y el 14 % de la radiactividad total en suero, respectivamente. El aclaramiento corporal total aparente fue de 9,16 l/h utilizando una aproximación poblacional.

*In vitro*, el ospemifeno y el 4-hidroxiospemifeno no inhibieron ni indujeron la actividad de enzimas CYP450 en concentraciones clínicamente relevantes. *In vitro*, el ospemifeno y 4-hidroxiospemifeno inhibieron la glucuronidación mediante UGT1A3 y UGT1A9 en concentraciones clínicamente relevantes. En los ensayos *in vitro*, el ospemifeno es un inhibidor débil de CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2D6. Es más, los ensayos *in vitro* han demostrado que el ospemifeno es un inductor débil de CYP2B6 y CYP3A4. En los ensayos *in vitro*, el ospemifeno y el 4-hidroxiospemifeno no inhibieron la glicoproteína P (gp-P), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT2, ni los transportadores de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 o los transportadores de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) en concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce si el ospemifeno es un sustrato para la BCRP en el intestino. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando el ospemifeno se administra con un inhibidor de la BCRP.

### Eliminación

La semivida terminal aparente del ospemifeno en mujeres posmenopáusicas es de aproximadamente 25 horas. Tras la administración oral diaria de ospemifeno marcado [ $^3H$ ] en estado de ayunas, aproximadamente el 75 % de la dosis fue excretada en las heces y el 7 % en la orina. Menos del 0,2 % del ospemifeno fue excretado inalterado en la orina. Tras una única administración oral de 60 mg de ospemifeno con alimentos, el 17,9 %, el 10,0 % y el 1,4 % de la dosis administrada se excretó en las heces como ospemifeno, 4-hidroxiospemifeno y 4'-hidroxiospemifeno, de forma respectiva. Se

desconoce el destino de la fracción restante, pero probablemente se puede explicar por la formación de metabolitos glucorónidos.

### Linealidad/No linealidad

El ospemifeno muestra una farmacocinética lineal cuando se administra con alimentos dentro de un intervalo de dosis de entre 60 mg y 240 mg.

### Poblaciones especiales

#### *Edad*

No se han observado diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del ospemifeno en el intervalo de edad estudiado (40 a 80 años de edad). No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

No se han realizado estudios de farmacocinética con el ospemifeno en la población pediátrica.

#### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento renal del principio activo inalterado es una ruta de eliminación de menor importancia; menos del 0,2 % de la dosis de ospemifeno se excreta inalterado en la orina. En las pacientes con insuficiencia renal grave, la exposición al ospemifeno aumentó en un 20 % aproximadamente, en comparación con sujetos equivalentes sanos. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética entre sujetos con insuficiencia renal grave y sujetos sanos. La diferencia no se considera clínicamente relevante y no es necesario ningún ajuste de la dosis en las pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

El ospemifeno se metaboliza principalmente por el hígado. La farmacocinética del ospemifeno solo se ve afectada ligeramente por la insuficiencia hepática leve y moderada (puntuación de Child-Pugh 5-9) cuando se compara con controles sanos pareados. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, la exposición al ospemifeno fue aproximadamente un 30 % superior y al 4-hidroxiospemifeno aproximadamente un 70 % superior. Estos cambios en la farmacocinética del ospemifeno causados por la insuficiencia hepática moderada no se consideran clínicamente significativos teniendo en cuenta la variabilidad inherente en la farmacocinética del ospemifeno. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética del ospemifeno no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9).

#### *Sexo*

Senshio está indicado para el uso exclusivamente en mujeres posmenopáusicas.

#### *Raza*

Las diferencias en la farmacocinética debidas a la raza se han estudiado en ensayos sobre la AVV con 1091 mujeres posmenopáusicas, de ellas 93,1 % eran de raza blanca, 3,9 % de raza negra, 1,8 % asiáticas y un 1,1 % de otras razas. No se hallaron diferencias apreciables en las concentraciones de ospemifeno en plasma entre estos grupos, sin embargo, la influencia de la raza no se puede determinar de forma concluyente.

#### *Metabolizadoras lentas de CYP2C9*

Tanto el CYP2C9 como el CYP3A4 están implicados en el metabolismo del ospemifeno. La administración conjunta de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó el AUC del ospemifeno 1,4 veces. En las metabolizadoras lentas de CYP2C9, la administración conjunta de inhibidores del CYP3A4 puede aumentar la concentración sistémica del ospemifeno en mayor grado. Por consiguiente, la administración conjunta del ospemifeno con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 se debe evitar en las pacientes que se sepa o sospeche que son metabolizadoras lentas de

CYP2C9 sobre la base del genotipado, o los antecedentes, o la experiencia con otros sustratos del CYP2C9.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas, perros y monos cynomolgus los órganos diana principales de la toxicidad fueron el ovario, el útero y el hígado. Los cambios relacionados con el ospemifeno incluyeron quistes ováricos foliculares, atrofia del estroma del endometrio e hipertrofia/hiperplasia endometrial, lo que es coherente con la actividad farmacológica del ospemifeno en el animal intacto con ciclos normales. En el hígado se observó hipertrofia de los hepatocitos o aumento del almacenamiento de glucógeno, aumento en la alanina aminotransferasa (ALT) y en la fosfatasa alcalina (ALP). En conjunto, estos resultados son característicos de una inducción de isoenzimas CYP y se consideran respuestas adaptativas sin ningún signo histopatológico de lesión hepática. En los ensayos clínicos no se detectaron cambios en los parámetros bioquímicos en sangre, tales como ALT o ALP, en mujeres posmenopáusicas tratadas con ospemifeno. Tomados en su conjunto, los cambios hepáticos observados en los animales de experimentación en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se consideran cambios adaptativos debidos a la inducción enzimática y, dada la ausencia de signos clínicos, es improbable que representen un problema de seguridad en los seres humanos.

El ospemifeno no fue mutágeno ni clastogénico cuando se evaluó con la serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

En un estudio de carcinogenicidad a 2 años realizado con ratones hembra, el ospemifeno provocó un aumento de hallazgos neoplásicos relacionados con el tratamiento en la glándula suprarrenal y el ovario. La exposición sistémica (AUC) con estas dosis fue de 2,1, 4,0 y 4,7 veces el AUC de las mujeres posmenopáusicas con una pauta de 60 mg/día. En la glándula suprarrenal hubo una mayor incidencia de carcinomas corticales suprarrenales y de tumores de células subcapsulares adrenales en los animales que recibieron la dosis alta. En el ovario, hubo un aumento de tumores de los cordones sexuales estromales, de tumores túbulo-estromales, de tumores de células de la granulosa así como de luteomas en todos los grupos de tratamiento.

En un estudio de carcinogenicidad a 2 años realizado en ratas se registró un claro aumento de tumores de timo, en su mayoría benignos, con todas las dosis de ospemifeno. Este efecto probablemente se debió al efecto antiestrogénico del ospemifeno en este tejido diana, que estaba atenuando el proceso de involución (atrofia) fisiológica del timo inducido por los estrógenos y que comienza durante la pubertad. En el hígado se registró un aumento de tumores hepatocelulares en todas las dosis de ospemifeno. La exposición sistémica (AUC) a las dosis administradas fue de 0,3, 1,0 y 1,2 veces el AUC de las mujeres posmenopáusicas con una pauta de 60 mg/día.

En conjunto, el desarrollo de tumores en estos estudios se cree que se debe a los mecanismos hormonales específicos de los roedores cuando son tratados durante su vida reproductiva; es improbable que estos hallazgos tengan relevancia clínica en las mujeres posmenopáusicas.

El ospemifeno no fue teratógeno en ratas ni en conejos. En un estudio de reproducción de dos generaciones sobre el desarrollo pre y postnatal, el ospemifeno indujo una mayor pérdida postimplantación, un mayor número de crías muertas al nacer así como una mayor incidencia de pérdida postnatal de crías en la generación F1. En la generación materna F0 se observó una gestación significativamente más larga. Sin embargo, todas las exposiciones se encontraban muy por debajo de la exposición prevista en seres humanos. Los efectos observados sobre la reproducción se considera que están relacionados con la actividad de receptor de estrógenos del ospemifeno. No se realizaron estudios de fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Dióxido de silicio coloidal (E 551)  
Estearato de magnesio (E 578)  
Manitol (E 421)  
Celulosa microcristalina (E 460)  
Povidona (E 1201)  
Almidón pregelatinizado (de maíz)  
Glicolato sódico de almidón (tipo A)

#### Cubierta pelicular

Hipromelosa (E 464)  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de titanio (E 171)  
Triacetina (E 1518)  
Macrogol (E 1521)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVdC-Aluminio.

Tamaños de envase de 7, 28 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/978/001

EU/1/14/978/002

EU/1/14/978/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015

Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Bajos

#### **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

#### **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Senshio 60 mg comprimidos recubiertos con película  
ospemifeno

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ospemifeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

7 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/978/001 7 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/14/978/002 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/14/978/003 84 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Senshio

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS****BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Senshio 60 mg comprimidos  
ospemifeno

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Shionogi

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para la paciente**

### **Senshio 60 mg comprimidos recubiertos con película ospemifeno**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Senshio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Senshio
3. Cómo tomar Senshio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Senshio
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Senshio y para qué se utiliza**

Senshio contiene el principio activo ospemifeno. El ospemifeno pertenece a un grupo de medicamentos que no contienen hormonas denominados moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE).

Senshio se utiliza para tratar a mujeres con síntomas posmenopáusicos moderados o graves dentro y fuera de la vagina como picor, sequedad, quemazón o dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia). Esto se conoce como atrofia vulvar y vaginal. Está causada por una reducción en los niveles de la hormona femenina estrógeno en su organismo. Cuando esto ocurre, las paredes vaginales se vuelven más delgadas. Esto se produce de forma natural después de la menopausia (posmenopausia).

Senshio actúa de forma semejante a algunos de los efectos favorables del estrógeno, ayudando a mejorar estos síntomas y las causas subyacentes de la atrofia vulvar y vaginal.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Senshio

### No tome Senshio

- Si es alérgica al ospemifeno o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo alguna vez en una vena (trombosis), por ejemplo, en sus piernas (trombosis venosa profunda), pulmones (embolia pulmonar) u ojos (trombosis retiniana).
- Si tiene un sangrado vaginal inexplicado.
- Si su médico cree que puede tener cáncer de mama o está recibiendo tratamiento para el cáncer de mama.
- Si su médico cree que puede tener o está recibiendo tratamiento para un cáncer que sea sensible a los estrógenos, como el cáncer de útero.
- Si tiene un engrosamiento excesivo del revestimiento del útero, como una hiperplasia endometrial.

### Advertencias y precauciones

Una vez iniciado el tratamiento con Senshio, debe acudir a su médico para realizar revisiones periódicas (al menos una vez al año). Durante estas revisiones consulte con su médico las ventajas y los riesgos asociados a continuar tomando Senshio.

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Senshio** si en su caso se cumple alguna de las siguientes situaciones:

- Si alguno de sus familiares cercanos ha tenido alguna vez un coágulo de sangre en la pierna, el pulmón u otro órgano.
- Si tiene sobrepeso grave (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).
- Si tiene una enfermedad autoinmune denominada lupus eritematoso sistémico (LES).
- Si ha tenido un ictus (un accidente cerebrovascular) o si su médico le ha comunicado que tiene un riesgo elevado de padecerlo.
- Si padece cualquier dolencia ginecológica aparte de la atrofia vulvar y vaginal.
- Si ha tenido cáncer de mama.

### Durante la toma de Senshio

- Si no le es posible andar durante mucho tiempo o permanece sentada durante tiempo prolongado en la misma posición debido a una cirugía mayor, una lesión o una enfermedad, esto puede impedir la buena circulación de la sangre y puede aumentar temporalmente su riesgo de coágulos sanguíneos. Por lo tanto, debe consultar a su médico inmediatamente. Su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento al menos de 4 a 6 semanas antes de una cirugía mayor o si debe guardar cama durante un periodo prolongado de tiempo, ya sea por lesión o enfermedad. El tratamiento con Senshio puede reanudarse tan pronto como recobre la movilidad y tras consultar a su médico.
- Si se presenta cualquier sangrado vaginal mientras que está tomando Senshio o poco después de haberlo dejado de tomar, **debe consultar a su médico**.
- Si experimenta signos de un coágulo sanguíneo, tales como hinchazón y enrojecimiento de las piernas acompañados de dolor, dolor torácico repentino, dificultad respiratoria o un ictus mientras está tomando Senshio, **deje de tomar Senshio y acuda al médico inmediatamente**.

### Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños ni a adolescentes. Este medicamento está destinado únicamente a mujeres posmenopáusicas.

### Otros medicamentos y Senshio

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.



### **No tome Senshio con ninguno de estos medicamentos**

- Estrógenos.
- Cualquier otro medicamento perteneciente al grupo de los MSRE, como tamoxifeno, toremifeno, bazedoxifeno y raloxifeno.

### **Consulte a su médico antes de tomar Senshio con:**

- Fluconazol (medicamento oral que se utiliza para tratar las infecciones por hongos), ya que esto puede aumentar la cantidad de ospemifeno en la sangre. Su médico puede considerar interrumpir el tratamiento con Senshio mientras esté tomando fluconazol.
- Cualquiera de los medicamentos siguientes que pueden dar lugar a un menor efecto de Senshio:
  - Rifampicina y rifabutina, utilizadas habitualmente para tratar la tuberculosis.
  - Carbamazepina y fenitoína, utilizadas para tratar las convulsiones/crisis epilépticas (anticonvulsivos).
  - Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas utilizada algunas veces para tratar la depresión.
  - Orlistat, utilizado algunas veces para tratar la obesidad.
- Cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que sus concentraciones pueden aumentar mientras toma Senshio:
  - Metformina, utilizada para tratar la diabetes de tipo 2.
  - Aciclovir, utilizado para tratar el herpes labial y genital.
  - Ganciclovir, utilizado para tratar las infecciones causadas por un virus llamado citomegalovirus.
  - Oxaliplatino, una medicina anticancerígena para el cáncer avanzado (metastásico) del intestino grueso (colon) o del conducto anal (recto).

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Senshio es para uso exclusivo en mujeres posmenopáusicas. No deben tomarlo mujeres que estén embarazadas, que todavía pudieran tener un niño o estén en periodo de lactancia. Esto se debe a que no se dispone de datos sobre el uso de Senshio en mujeres embarazadas o premenopáusicas o que están en periodo de lactancia.

**Si se queda embarazada mientras está tomando Senshio, informe inmediatamente a su médico;** se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

### **Conducción y uso de máquinas**

Senshio tiene muy poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### **Senshio contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Senshio contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Senshio**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido tomado por vía oral a la misma hora cada día. Senshio debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con comida.

Senshio debe tomarse todos los días hasta cuando su médico se lo indique.

### **Pacientes con enfermedad del hígado**

Este medicamento no se recomienda si su función hepática está gravemente reducida.

### **Si toma más Senshio del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debe, informe a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Senshio**

Si olvida tomar un comprimido, debe tomar el comprimido olvidado (con alimentos) tan pronto como se acuerde en el mismo día. No tome dos comprimidos en un mismo día para compensar el comprimido olvidado.

### **Si interrumpe el tratamiento con Senshio**

No se beneficiará de los efectos de Senshio si interrumpe el tratamiento con el medicamento sin consultar con su médico. Su médico le explicará los efectos que tiene interrumpir el tratamiento y también discutirá con usted otras posibilidades de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección de los genitales causada por un hongo (candidiasis vaginal)
- Sofocos (incluye sudoración excesiva)
- Calambres musculares
- Flujo vaginal o genital
- Erupción en la piel
- Dolor de cabeza
- Sangrado vaginal

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Aumento de grosor del revestimiento del útero (endometrio) observado mediante ecografía (hipertrofia endometrial)
- Una reacción alérgica. Los síntomas de reacción alérgica pueden incluir erupción en la piel, irritación de la piel, manchas en relieve en la piel (urticaria), hinchazón de la lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Senshio**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Senshio**

- El principio activo es ospemifeno. Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ospemifeno.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal (E 551), estearato de magnesio (E 578), manitol (E 421), celulosa microcristalina (E 460), povidona (E 1201), almidón pregelatinizado (de maíz) y glicolato sódico de almidón (tipo A) (ver sección 2: “Senshio contiene sodio”).
  - Cubierta pelicular: hipromelosa (E 464), lactosa monohidrato (ver sección 2: “Senshio contiene lactosa”), dióxido de titanio (E 171), triacetina (E 1518) y polietilenglicol (E 1521).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Senshio 60 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados biconvexos, blancos o blanquecinos (de aproximadamente 12 mm de longitud y 6,45 mm de ancho), grabados con “60” por una cara.

Están envasados en blísteres y están disponibles en tamaños de envase de 7, 28 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Shionogi B.V.  
Herengracht 464  
1017 CA Amsterdam  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

**DE**

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

**ES**

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

**IT**

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

**PT**

Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.

Tel: +351215810558

info@lifewell.pt

**FR**

Shionogi SAS

Tél: +33 (0) 186655806

contactfrance@shionogi.eu

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.