

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралоксифен Teva 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ралоксифенов хидрохлорид (*raloxifene hydrochloride*), еквивалентни на 56 mg ралоксифен свободна база.

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с елипсовидна форма, с релефно означение на числото “60” от едната страна на таблетката и “N” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ралоксифен е показан за лечение и профилактика на остеопороза при жени в постменопауза. Установено е значително намаление в честотата на вертебралните, но не и на бедрените фрактури.

При избор между ралоксифен или друго лечение, включително естрогени, при всяка отделна жена в постменопаузата трябва да се имат предвид симптомите по време на менопаузата, ефектите върху тъканите на матката и млечните жлези и сърдечно-съдовия риск, и потенциалните ползи (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е една таблетка дневно. Поради естеството на заболяването ралоксифен е предназначен за продължителна употреба.

По принцип се препоръчва добавянето на калций и витамин Д при жени, чиято диета е бедна на тези вещества.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациентки в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ралоксифен не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с умерено и лекостепенно бъбречно увреждане, ралоксифен трябва да се използва внимателно.

Пациенти с чернодробно увреждане

Ралоксифен не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Деца:

Ралоксифен не трябва да се употребява при деца. Няма приложение на ралоксифен в педиатрична възраст.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетката може да се приема по всяко време на деня, независимо от храненето.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1.

Не трябва да се използва при жени със запазен детероден потенциал.

Сегашни или минали епизоди на венозна тромбоемболия (ВТЕ), включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза на ретиналната вена.

Чернодробно увреждане включително холестаза.

Тежко бъбречно увреждане.

Маточно кървотечение с неясна причина.

Ралоксифен не трябва да се използва при пациенти с признаци или симптоми на ендометриален карцином, тъй като безопасността в тази група пациенти не е адекватно проучена.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на ралоксифен е свързана с повишен риск от поява на венозни тромбоемболии, подобно докладвания риск свързан с прилагането на хормоно-заместителна терапия. При пациенти с риск от венозна тромбоемболия независимо от етиологията ѝ, трябва да се има в предвид съотношението риск-полза. Прилагането на ралоксифен трябва да се прекрати в случаите на болести или състояния, водещи до продължителна имобилизация. Терапията трябва да се спре веднага след началото на заболяването или 3 дни преди да се направи имобилизация. Лечението не трябва да се продължава преди да са отстранени причините за имобилизацията и подвижността на пациента да е напълно възстановена.

В клинично проучване на жени в менопауза с документирано заболяване на коронарните артерии на сърцето или увеличен риск от коронарни инциденти, ралоксифен не е повлиял честотата на случаите на миокарден инфаркт, хоспитализация поради остър коронарен синдром, общата смъртност, включително общата смъртност от сърдечно-съдови заболявания или инсулт, в сравнение с плацебо. Имало е обаче увеличение на смъртността поради инсулт при жени, на които е бил предписан ралоксифен. Увеличението на смъртността от инсулт е било 1,5 на 1 000 жени за година при плацебо спрямо 2,2 на 1 000 жени за година за ралоксифен. Тази находка трябва да се има предвид при предписване на ралоксифен на жени в постменопауза с анамнеза за инсулт или други значителни рискови фактори за инсулт, като преходни исхемични атаки или предсърдно мъждене.

Няма доказателства, че ралоксифен предизвиква ендометриална пролиферация. Всяко маточно кървотечение по време на терапията с ралоксифен е неочаквано и трябва да бъде внимателно изяснено от специалист. Двете най-важни диагнози свързани с маточно кървене по време на терапията с ралоксифен са били атрофия на ендометриума и доброкачествени полипи на ендометриума. При жени в постменопауза, които са получавали терапия с ралоксифен в продължение на 4 години, доброкачествените полипи на матката са били съобщавани в 0,9 % в сравнение с 0,3 % при жени, които са получавали плацебо.

Ралоксифен се метаболизира главно в черния дроб. Еднократни дози ралоксифен прилагани на пациенти с цироза и лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) са довели до плазмени концентрации на ралоксифен приблизително 2,5-кратно по-високи от контролните. Повишението корелира с концентрацията на общия билирубин. Докато не бъдат получени повече данни за безопасността и ефикасността на продукта при пациенти с чернодробна недостатъчност, употребата на ралоксифен не се препоръчва при тази популация. Тоталният серумен билирубин, гама-глутамил трансферазата, алкалната фосфатаза, АЛАТ и АСАТ трябва да бъдат внимателно контролирани по време на лечението, ако са били установени повишени нива.

Ограничени клинични данни предполагат, че при пациенти с анамнеза за индуцирана от перорални естрогени хипертриглицеридемия ($> 5,6 \text{ mmol/l}$), употребата на ралоксифен може да бъде свързана с изразено повишение на серумните триглицериди. Пациенти с подобна анамнеза трябва да бъдат мониторираны по време на приема на ралоксифен.

Безопасността на ралоксифен при пациентки с карцином на млечната жлеза не е адекватно проучена. Няма налични данни за едновременната употреба на ралоксифен и лекарствени продукти използвани в лечението на ранен или авансирал карцином на млечната жлеза. Затова ралоксифен трябва да бъде прилаган за лечение и превенция на остеопороза само след лечението на карцином на млечната жлеза, включително и след завършване на адювантната терапия.

Тъй като информацията по отношение на безопасността от едновременното приложение на ралоксифен със системни естрогени е ограничена, подобна употреба не се препоръчва.

Ралоксифен не е ефикасен в намаляване на вазодилатацията (“горещи вълни”) или други симптоми на менопаузата, свързани с дефицита на естрогени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на калциев карбонат или алуминий- и магнезиев хидроксид съдържащи антиациди не повлиява системната експозиция на ралоксифен.

Едновременното приложение на ралоксифен и варфарин не променя фармакокинетиката на двете съединения. Наблюдавано е умерено намаление на протромбиновото време и затова, ако ралоксифен се прилага заедно с варфарин или други кумаринови производни, протромбиновото време трябва да бъде мониторирано. Ефектите върху протромбиновото време може да се развият в рамките на няколко седмици, ако лечението с ралоксифен е започнало при пациенти, които вече са на антикоагулантна терапия.

Ралоксифен няма ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон приложен като еднократна доза.

Ралоксифен не повлиява AUC в стационарно състояние (*steady-state*) на дигоксин. C_{max} се повишава с не повече от 5 %.

Влиянието на едновременното приемане на други лекарства върху плазмената концентрация на ралоксифен е било оценено в проучвания за профилактично и лечебно действие. Най-често прилаганите едновременно лекарствени продукти включват: парацетамол, нестероидни противовъзпалителни средства (като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и напроксен), перорални антибиотици, H1-антагонисти, H2-антагонисти и бензодиазепинови производни. Не са установени клинично значими промени в плазмената концентрация на ралоксифен при едновременното приложение на тези лекарства с него.

Едновременната употреба на вагинални продукти, съдържащи естрогени е била разрешена в програмата на едно клинично изпитване, ако е необходимо да се лекуват симптоми на

вагинална атрофия. В сравнение с плацебо групата, честотата на използване на такива продукти в групата с ралоксифен не е била увеличена.

Ралоксифен не повлиява свързването на варфарин, фенитоин или тамоксифен при поучвания *in vitro*.

Ралоксифен не трябва да се прилага едновременно с холестирамин (или други анионообменни смоли), който значително понижава абсорбцията и ентерохепаталния кръговрат на ралоксифен.

Пиковите плазмени концентрации на ралоксифен са намалени при едновременното му прилагане с ампицилин. Все пак, тъй като степента на абсорбция и скоростта на елиминация на ралоксифен не са променени, ралоксифен може да бъде прилаган едновременно с ампицилин.

Ралоксифен предизвиква слабо повишение на концентрацията на хормон-свързващите глобулини, включително и на глобулините, свързващи половите стероиди (ГСПС), тироксин-свързващия глобулин (ТСГ) и кортикостероид-свързващия глобулин (КССГ), като се наблюдава и съответното повишаване на тоталните концентрации на хормоните. Тези промени не повлияват концентрациите на свободните хормони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ралоксифен се прилага само при жени в менопауза.

Ралоксифен не трябва да бъде използван от жени с детероден потенциал. Ралоксифен може да предизвика фетални увреждания когато се прилага на бременни жени. Ако този лекарствен продукт се използва по погрешка по време на бременност или пациентката е забременяла докато го приема, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове от увреждане на плода (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали ралоксифен се екскретира в кърмата. Затова неговата клинична употреба не може да бъде препоръчана при жени, които кърмят. Ралоксифен може да повлияе развитието на кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ралоксифен няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила за безопасност

Клинично най-важните нежелани реакции при жени в менопауза лекувани с ралоксифен са венозна тромбоемболия (вижте точка 4.4.), които настъпват при по-малко от 1% от лекуваните пациентки.

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу показва нежеланите реакции и честотите наблюдавани при лечение и профилактика, включващи 13 000 жени в постменопауза, заедно с нежеланите реакции, произтичащи от постмаркетинговите доклади. Продължителността на лечението при тези проучвания е варирала между 6-60 месеца. Повечето от нежеланите реакции обикновено не изискват прекъсване на лечението.

Честотата от постмаркетинговите доклади е изчислена от плацебо-контролирани клинични изпитвания (възлизали на общо 15 234 пациенти, от които 7 601 на ралоксифен и 7 633 на плацебо) при жени в постменопауза с остеопороза или установена исхемична болест на сърцето

(ИБС) или повишен риск от ИБС, без да се сравнява честотата на нежеланите лекарствени реакции на плацебо-групата.

В популацията изследвана за профилактично действие, честотата на прекратяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е била 10,7 % сред 581 лекувани с ралоксифен пациентки и 11,1 % сред 584 пациентки на плацебо. В популацията изследвана за терапевтично действие, прекратяване на терапията вследствие на каквито и да е клинично събитие е настъпило при 12,8 % сред 2557 пациенти на ралоксифен, в сравнение с 11,1 % от 2 576 пациенти с плацебо.

За класификацията на нежеланите реакции е използвано следното споразумение: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u> Нечести: Тромбоцитопения
<u>Нарушения на нервната система:</u> Чести: Главоболие, включително : мигрена ^a Нечести: Фатален инсулт
<u>Съдови нарушения</u> Много чести: вазодилатация (горещи вълни) Нечести: Случаи на венозна тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, венозна тромбоза на ретината, тромбофлебит на повърхностните вени, Артериални тромбоемболични реакции ^a
<u>Стомашно-чревни нарушения</u> Много чести: Стомашно-чревни симптоми ^a като гадене, повръщане, коремна болка, диспепсия
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> Чести: Обрив ^a
<u>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</u> Чести: Крампи на долните крайници
<u>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</u> Чести: Леки симптоми ^a като болка, уголемяване или напрежение на гърдата
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u> Много чести: грипен синдром Чести: Периферни отоци
<u>Проучвания</u> Много чести: Повишено кръвно налягане

^aТермин(и) включени въз основа на постмаркетинговите изследвания

с. Описание на избрани нежелани реакции

В сравнение с пациентите на плацебо, настъпването на вазодилатация (горещи вълни) е било умерено повишено в групата с ралоксифен (клинични изпитвания за профилактика на остеопороза, 2 до 8 години след настъпване на менопауза, 24,3 % ралоксифен и 18,2 % плацебо; клинично изпитване за лечение на остеопороза, средна възраст 66 години, 10,6 % за групата с ралоксифен и 7,1 % за групата с плацебо). Тази нежелана реакция е била най-честа през първите 6 месеца от лечението и рядко се е появявала *de novo* след това.

В проучване, включващо 10 101 жени в менопауза и доказана исхемична болест на сърцето или с повишен риск от коронарни инциденти, честотата на вазодилатация (горещи вълни) е била 7,8 % в групата пациенти лекувани с ралоксифен и 4,7 % в групата с плацебо.

При всички плацебо контролирани клинични изпитвания на ралоксифен при остеопороза, венозната тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза на ретиналната вена е наблюдавана с честота от приблизително 0,8 % или 3,22 случая на 1 000 пациентки за година. При пациенти приемали ралоксифен е установен относителен риск от 1,60 (CI 0,95; 2,71) в сравнение с плацебо. Рискът от тромбоемболични събития е бил

по-голям през първите четири месеца от началото на терапията. Тромбофлебит на повърхностните вени е наблюдаван в честота по-малка от 1 %.

В RUTH проучването, венозната тромбоемболия се е появявала в честота от приблизително 2,0 % или 3,88 случая на 1 000 пациентки за година в групата с ралоксифен и 1,4 % или 2,70 случая на 1 000 пациентки за година в групата с плацебо. Съотношението на риска за всички тромбоемболични нежелани реакции в това проучване е бил $HR = 1,44$; (1,06 – 1,95). Тромбофлебит на повърхностните вени е наблюдаван в честота от 1 % в групата с ралоксифен и 0,6 % в групата с плацебо.

В проучването на RUTH ралоксифен не влияе на честотата на инсулта в сравнение с плацебо. Въпреки това се наблюдава увеличаване на смъртността поради инсулт при жените с предписан ралоксифен. Честотата на смъртността поради инсулт е 2,2 на 1,000 годишно при жени на ралоксифен, за плацебо (виж точка 4.4). По време на средното проследяване от 5,6 години, 59 (1,2%) лекувани с ралоксифен жени са починали в резултат на инсулт в сравнение с 39 (0,8%) плацебо лекувани жени.

Друга наблюдавана нежелана лекарствена реакция са били крампи на мускулите. (5,5 % за ралоксифен, 1,9 % за плацебо в популацията включена в изпитване на профилактика и 9,2 % за ралоксифен, 6,0 % за плацебо в популацията включена в изпитване за лечение). В RUTH проучването крампи на крайниците са били наблюдавани при 12,1 % от пациентките лекувани с ралоксифен и 8,3 % от пациентките с плацебо.

В 16,2 % от пациентките с ралоксифен и 14,0 % от пациентките с плацебо е било съобщено за грипоподобен синдром.

Друга наблюдавана промяна, която не е статистически значима ($p > 0,05$), но е показала значителна зависимост от дозата. Касае се за периферен оток, който е възникнал в популацията включена в изпитването за профилактика в честота от 3,1 % за ралоксифен и 1,9 % за плацебо; в популацията за лечение честотата му е била 7,1 % за ралоксифен и 6,1 % за плацебо.

В проучването RUTH периферен оток се е появил при 14,1 % от пациентите с ралоксифен и 11,7 % от пациентите в групата с плацебо, което е статистически значимо. По време на лечението с ралоксифен в плацебо контролирани клинични изпитвания на ралоксифен, за остеопороза са получени съобщения за леко понижение (6-10 %) на тромбоцитния брой.

Били са съобщавани и редки случаи на умерено повишаване на АЛАТ и/или АСАТ като не може да се изключи причинно-следствената връзка с приложението на ралоксифен. Подобна честота на повишение на тези чернодробни ензими е била забелязана и сред пациентите на плацебо.

В едно проучване (RUTH) на жени в менопауза с доказана исхемична болест на сърцето или с повишен риск за коронарни инциденти, е била регистрирана холелитиаза като допълнителна нежелана реакция, наблюдавана в 3,3 % от пациентите лекувани с ралоксифен и в 2,6 % от пациентите с плацебо. Честотите на холецистектомия (2,3 %) са били статистически незначимо различни в сравнение с плацебо (2,0 %).

В някои клинични изпитвания е проведено сравнение между пациенти с ралоксифен ($n = 317$) и пациенти на продължителна комбинирана ($n = 110$) хормоно-заместителна терапия (HRT) или циклична ($n = 205$) HRT. Честота на симптомите свързани с млечните жлези и маточно кървотечение в групата жени лекувани с ралоксифен, е била значително по-ниска отколкото в групата жени лекувани с една от двете форми на хормоно-заместителна терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на някои клинични изпитвания са били давани дневни дози до 600 mg в продължение на 8 седмици и 120 mg в продължение 3 години. По време на клинични изпитвания не са били съобщавани случаи на предозиране с ралоксифен.

При възрастни пациенти приели повече от 120 mg като единична доза, са били съобщавани крампи на крайниците и замайване.

При инцидентно предозиране при деца по-малки от 2 годишна възраст, максималната съобщена доза е била 180 mg. В тези случаи симптомите на предозиране са включвали атаксия, замайване, повръщане, обрив, диария, тремор, дифузно зачервяване на кожата и повишаване на алкалната фосфатаза.

Най-високата доза е била приблизително 1,5 g. Не са докладвани фатални случаи на предозиране.

Няма известен специфичен антидот за ралоксифенов хидрохлорид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен модулатор на естрогенните рецептори. АТС код: G03XC01

Механизъм на действие и фармакодинамичен ефект

Като селективен модулатор на естрогенните рецептори, ралоксифен е селективен агонист или антагонист на тъканите чувствителни на естрогени. Той действа като агонист в костите и в частност на холестероловия метаболизъм (понижава тоталния и LDL-холестерол), но не и в хипоталамуса, матката или тъканта на млечните жлези.

Биологичната активност на ралоксифен подобно на тази на естрогените е медирана посредством високоафинитетно свързване за естрогенните рецептори и регулация на генната експресия. Това води до диференцирана експресия на множество естроген-регулирани гени в различни тъкани. Най-новите данни показват, че естрогенния рецептор може да регулира генната експресия посредством поне два различни механизма, които са лиганда-, тъканен- и/или ген-специфични.

а) Скелетни ефекти

Намалената бионаличност на естрогени по време на менопаузата води до подчертано повишаване на костната резорбция, костна загуба и риск от фрактури. Костната загуба е особено бърза през първите 10 години след менопаузата, когато компенсаторното повишаване на натрупване на костна тъкан е неадекватно за баланс на резорбтивните загуби. Други рискови фактори, които могат да доведат до развитието на остеопороза включват ранна менопауза; остеопения (поне 1 стандартно отклонение под пиковата костна маса); грацилна костна структура; принадлежност към европейската или монголоидна раса; фамилна анамнеза за остеопороза (фамилна обремененост). Заместителната терапия по правило забавя процесите на прекомерна костна резорбция. При жени в менопауза с остеопороза ралоксифен намалява честотата на вертебралните фрактури, съхранява костната маса и повишава костната минерална плътност (КМП).

Въз основа на тези рискови фактори, профилактиката на остеопороза с ралоксифен е показана при жени излезли от климактериума преди не повече от десет години, с КМП на гръбначния стълб между 1,0 и 2,5 стандартни отклонения под средната стойност за нормалната популация млади жени, като се има предвид високия риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, свързан с напредналата възраст. Също така ралоксифен е показан за лечение на остеопороза или доказана остеопороза при жени с КМП на гръбначния стълб 2,5 стандартни отклонения под средната стойност на нормалната популация млади жени и/или с вертебрални фрактури, без значение от стойностите на КМП.

i) Честота на фрактурите. При изследване на 7 705 жени в менопауза, на средна възраст 66 години и с остеопороза или остеопороза и съществуваща фрактура, лечението с ралоксифен в продължение на 3 години е намалило честотата на вертебралните фрактури с 47 % (RR 0,53; CI 0,35; 0,79; $p < 0.001$) и с 31 % съответно (RR 0,69; CI 0,56; 0,86; $p < 0.001$). Четиредесет и пет жени с остеопороза или 15 жени с остеопороза със съществуваща фрактура би трябвало да се лекуват с ралоксифен в продължение на 3 години, за да се предотвратят една или множество вертебрални фрактури. Лечението с ралоксифен в продължение на 4 години е намалило честотата на вертебралните фрактури с 46 % (RR 0,54; CI 0,38; 0,75) и 32 % съответно за пациенти с остеопороза или остеопороза с налична вече фрактура. При приемането му в продължение на 4 години самостоятелно, ралоксифен е намалил риска от нови вертебрални фрактури с 39 % (RR 0,61; CI 0,43; 0,88). Ефект по отношение на други фрактури (различни от вертебрални) не е бил доказан. Между 4-та и 8-ма година на пациентките е било разрешено да приемат допълнително бифосфонати, калцитонин и флуориди и всички пациентки в това изпитване са получавали добавки на калций и витамин Д.

В проучването RUTH всички клинично проявени фрактури са били събрани като вторична крайна точка. Ралоксифен е намалил честотата на клинично проявените вертебрални фрактури с 35 % в сравнение с плацебо (HR 0,65; CI 0,47 0,89). Тези резултати биха могли да са объркани от изходните разлики в КМП и вертебралните фрактури. Между двете терапевтични групи не е установена разлика в честота на не-вертебралните фрактури. През цялата продължителност на изпитването е бил разрешен съпътстващия прием на други костно-активни средства.

ii) Костна минерална плътност (КМП): ефикасността на ралоксифен веднъж дневно при жени в менопауза на възраст до 60 години и с или без хистеректомия е била установена в продължение на двегодишен период на лечение. Жените са влезли в периода на менопауза преди 2 до 8 години. Три изпитвания са включвали 1 764 жени в менопауза, които са лекувани с ралоксифен и калций или с плацебо плюс калций. В едно от тези проучвания жените са били с предшестваща хистеректомия. Ралоксифен е довел до значително повишаване на костната плътност на бедрената кост и гръбнака, както и на общата костна минерална маса в сравнение с плацебо. Подобно повишаване на КМП е било наблюдавано в популацията на лечение, която е получавала ралоксифен в продължение на до 7 години. В изпитванията за профилактикитично действие, процентът на хората получили повишаване или понижаване на КМП по време на лечението с ралоксифен е бил: за гръбначен стълб 37 % понижение и 67 % повишение; за цялото бедро 29 % понижение и 71 % повишение.

iii) Калциева кинетика. Ралоксифен и естрогени повлияват костното ремоделиране и калциевия метаболизъм по подобен начин. Ралоксифен се свързва с намаляване на костната резорбция и позитивиране на общия калциев баланс с 60 mg дневно, вследствие главно на намаляване на калциевите загуби с урината.

iv) Хистоморфометрия (качество на костите). В проучване сравняващо ралоксифен и естрогени е било установено, че костите на пациенти лекувани с който и да е от двата продукта са били хистологично нормални, без доказателства за дефекти в минерализацията, костна или костно-мозъчна фиброза.

Ралоксифен намалява резорбцията на костно вещество; този ефект върху костите се проявява с намаляване на нивата на маркерите за костен кръговрат в серума и урината, намаляване на

резорбцията на костно вещество установено чрез изследване на кинетиката на радиоактивен изотоп на калция, увеличаване на костната плътност и намаляване честотата на фрактурите

б) Ефекти върху липидната обмяна и сърдечно-съдовия риск

Клиничните изпитвания са показали, че дневна доза от 60 mg ралоксифен значително понижава общия холестерол (3 до 6 %) и LDL-холестерола (4 до 10 %). Жени с по-високи изходни нива на холестерол са получили по-изразено понижение. Концентрациите на HDL-холестерола и триглицеридите не са били променени значително. След 3 години продължило лечение, ралоксифен е довел до понижаване на фибриногена (6,71 %). В изпитването за проучване на терапията на остеопорозата, значително по-малко пациенти лекувани с ралоксифен са имали необходимост от започване на липидопонижаваща терапия в сравнение с плацебо.

Лечението с ралоксифен в продължение на 8 години не е повлияло в значителна степен риска от сърдечно-съдови инциденти при пациентки включени в изпитването за лечение на остеопорозата. Подобно на това и в проучването RUTH, ралоксифен не е променил честотата на инфаркт на миокарда, хоспитализация по повод на остър коронарен синдром, мозъчен инсулт или общата смъртност, включително обобщената сърдечно-съдова смъртност в сравнение с плацебо (за повишаване на риска от фатален мозъчен инсулт вж. точка 4.4).

Относителният риск от венозна тромбоемболия наблюдаван по време на лечението с ралоксифен е бил 1,60 (CI 0,95; 2,71) при сравняване с плацебо и 1,0 (CI 0,3; 6,2) когато е сравняван с естрогени или хормоно-заместителна терапия. Рискът от тромбоемболични инциденти е бил по-голям пред първите четири месеца от началото на терапията.

в) Ефекти върху ендометриума и тазовото дъно

В клиничните изпитвания било установено, че ралоксифен не стимулира ендометриума на постклимактеричната матка. Сравнен с плацебо, ралоксифен не предизвиква зацапване или кървене от матката или ендометриална хиперплазия. Във всички дозови групи са били оценени приблизително 3 000 трансвагинални ултрасонографии на 831 жени. Жените получавали ралоксифен са били с плътност на ендометриума, която не се различава от тази при плацебо. След 3-годишен период на лечение, при 1,9 % от 211 жени получавали по 60 mg/дневно ралоксифен, е било установено поне 5 mm нарастване дебелината на ендометриума, оценена посредством трансвагинална ултрасонография, в сравнение с 1,8 % от 219 жени с плацебо. Не са установени различия между групите с ралоксифен и с плацебо по отношение на честотата на съобщенията за маточно кървотечение.

Ендометриална биопсия направена шест месеца след терапия с ралоксифен 60 mg дневно, е показала непролиферира ендометриум при всички пациентки. В допълнение, в едно проучване с 2,5 x от препоръчаната дневна доза ралоксифен, не са били намерени доказателства за ендометриална пролиферация и нарастване на обема на матката.

При клиничните изпитвания за лечение на остеопороза, дебелината на ендометриума е била определяна ежегодно в продължение на 4 години за извадка от популацията (1 644 пациентки). Измерването на дебелината на ендометриума на жени лекувани с ралоксифен не се е различавало от изходните стойности след 4 години терапия. Не са били установени различия между жените с ралоксифен и тези с плацебо по отношение на честотата на вагинално кървене (зацапване) или вагинално течение. Броят на жените лекувани с ралоксифен, при които се е налагало оперативно лечение по повод пролапс на матката е бил по-малък отколкото тези с плацебо. Данните за безопасност след 3 годишно лечение с ралоксифен подсказват, че лечението с ралоксифен не увеличава отпускането на тазовото дъно и операциите на тазовото дъно.

Прилаган в продължение на 4 години, ралоксифен не е повишил риска от карцином на ендометриума или яйчниците. При 0,9 % от жени в менопауза, които са получавали лечение с

ралоксифен в продължение на 4 години, има съобщения за развитие на доброкачествени ендометриални полипи, сравнени с 0,3 % от жените получавали плацебо.

г) Ефекти върху тъканите на млечните жлези

Ралоксифен не стимулира тъканта на млечните жлези. При всички проведени плацебо контролирани клинични изпитвания, ралоксифен е бил неразличим от плацебо по отношение на честотата и тежестта на проявите от страна на млечните жлези (липсва набъбване, напрежение и болка в гърдите).

По време на 4-годишно клинично изпитване за лечение на остеопороза (включващо 7705 пациенти), лечението с ралоксифен сравнено с плацебо е понижило риска от общ рак на гърдата с 62 % (RR 0,38; CI 0,21; 0,69), риска от инвазивен карцином на гърдата със 71 % (RR 0,29; CI 0,13; 0,58) и риска от инвазивен карцином с естрогенни рецептори (ER) със 79 % (RR 0,21; CI 0,07; 0,50). Ралоксифен няма отношение към риска от ER негативен карцином на млечната жлеза. Тези наблюдения подкрепят заключението, че ралоксифен не проявява вътрешно естроген агонистично действие върху тъканите на млечната жлеза.

е) Ефекти върху когнитивната функция.

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на когнитивната функция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ралоксифен се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсорбира се приблизително 60 % от пероралната доза. Пресистемната глюкуронидация се извършва в голяма степен. Абсолютната бионаличност на ралоксифен е 2 %. Средното време за достигане на максимална плазмена концентрация и бионаличност са функция на системния метаболизъм и ентерохепаталния кръговрат на ралоксифен и неговите глюкуронидови метаболити.

Разпределение

Ралоксифен се разпределя в организма в голяма степен. Обемът на разпределение не зависи от дозата. Ралоксифен се свързва с плазмените протеини в голяма степен (98-99 %).

Биотрансформация

При първо преминаване през черния дроб, ралоксифен се конюгира в голяма степен до глюкуронидни конюгати: ралоксифен-4'-глюкуронид, ралоксифен-6'-глюкуронид и ралоксифен-6, 4'-диглюкуронид. Не са открити други метаболити. Ралоксифен представлява по-малко от 1 % от комбинираните концентрации на ралоксифен и неговите глюкуронидни метаболити. Нивата на ралоксифен се поддържат чрез ентерохепаталния кръговрат като се постига плазмен полуживот от 27,7 часа.

На базата на резултатите от перорално прилагана еднократна доза ралоксифен са изведени фармакокинетичните показатели за многократните дози. Повишаването на дозите на ралоксифен води до малко по-ниско от пропорционалното повишаване на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето (AUC).

ЕлиминиранеЕкскреция

Голяма част от дозата ралоксифен и неговите метаболити се екскретират в рамките на 5 дни и се намират главно във фецеса и по-малко от 6 % в урината.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност - По-малко от 6 % от общата доза се елиминира с урината. В популационно фармакокинетично проучване е установено, че намаляване с 47 % на креатининовия клирънс преизчислен към общата телесна маса, води до понижаване на клирънса на ралоксифен с 15 %, а клирънса на неговите метаболити със 17 %.

Чернодробна недостатъчност - Фармакокинетиката на еднократна доза ралоксифен при пациенти с чернодробна цироза и лекостепенно чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) е била сравнена с тази при здрави индивиди. Плазмените концентрации на ралоксифен са били приблизително 2,5-кратно по-високи от тези в контролите и са корелирали с концентрациите на билирубина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В двугодишно проучване за карциногенност при плъхове с високи дози (279 mg/kg/дневно) при женски индивиди, е било наблюдавано повишаване на овариалните тумори с гранулозен/тека-клетъчен произход. Системната експозиция на ралоксифен в тази група е била приблизително 400 пъти по-висока от тази при жени в менопауза, на които е прилагана доза от 60 mg дневно. В 21-дневно изпитване за карциногенност на мишки е установено повишаване на честотата на тестикуларните тумори от интерстициални клетки и простатни аденоми и аденокарциноми при мъже получавали 41 до 210 mg/kg, както и простатен лейомиобластом при мъже, на които е давана доза от 210 mg/kg. При женски мишки е било установено увеличаване на честотата на овариалните тумори при животните на които е даван ралоксифен в доза 9 до 242 mg/kg (0,3 до 32 пъти над AUC при хора), включително доброкачествени тумори на гранулозните/тека-клетките и доброкачествени тумори от епителен произход. Женските гризачи в тези проучвания са били третирани по време на техния репродуктивен период, когато яйчниците са функционирали и са били много чувствителни на хормонална стимулация. За разлика от високо чувствителните яйчници при тези животни, човешките яйчници след менопаузата са сравнително нереагиращи на репродуктивна хормонална стимулация.

Посредством голям набор от тестове е било установено, че ралоксифен не е генотоксичен. Ефектите върху репродукцията и развитието наблюдавани при животни са в съответствие с известния фармакологичен профил на ралоксифен. При дози от 0,1 до 10 mg/kg на ден приложени върху женски плъхове, ралоксифен нарушава естроения цикъл на женските плъхове през периода на лечението, но не забавя оплодителния коитус след спиране на препарата и в незначителна степен намалява броя на потомството, повишава гестационното време и променя времетраенето на събитията в неонаталното развитие. Когато се прилага по време на преимплантационния период, ралоксифен забавя и нарушава процеса на имплантиране на ембриона, което води до по-голяма продължителност на бременността и намаляване на броя на новородените, но не влияе върху процесите на развитието на малките до възрастта за отбиване. Тератологични изследвания са проведени върху зайци и плъхове. При зайците препаратът предизвиква абортване и дефекти на междукамерната преграда, които са с ниска честота ($\geq 0,1$ mg/kg), както и хидроцефалия (≥ 10 mg/kg). При плъхове са наблюдавани забавяне в развитието на зародиша, вълнообразно нагънати ребра и вдлъбване на бъбреците (≥ 1 mg/kg).

Ралоксифен упражнява мощен антиестрогенен ефект върху матката при плъхове и предотвратява растежа на естроген-зависими тумори на млечните жлези при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Магнезиев стеарат

Повидон (K30)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Микрокристална целулоза, обработена със силициев диоксид

Филмово покритие:

Полидекстроза (E1200)
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза (E464)
Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PVdC-Алуминиеви блистери. Размер на опаковката от 14, 28 и 84 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/627/001-003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 април 2010
Дата на първо подновяване: 06 февруари 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И)ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен/отговорни за освобождаване на партидите

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Hungary

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Нидерландия

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични доклади за безопасност**

Периодичните доклади за безопасност за Ралоксифен Teva трябва да следва цикълът за подаване на периодичните доклади за безопасност на референтния лекарствен продукт.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралоксифен Тева 60 mg филмирани таблетки
ралоксифенов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ралоксифенов хидрохлорид, еквивалентни на 56 mg ралоксифен свободна база.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/627/001 14 филмирани таблетки
EU/1/10/627/002 28 филмирани таблетки
EU/1/10/627/003 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ралоксифен Teva 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ралоксифен Teva 60 mg филмирани таблетки
ралоксифенов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Ралоксифен Teva 60 mg филмирани таблетки ралоксифенов хидрохлорид (raloxifene hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните признаци на заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Както съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ралоксифен Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ралоксифен Teva
3. Как да приемате Ралоксифен Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ралоксифен Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ралоксифен Teva и за какво се използва РАЛОКСИФЕН TEVA

Ралоксифен Teva Ралоксифен Teva Ралоксифен Teva се използва за лечение и профилактика на остеопороза при жени в менопауза. Ралоксифен Teva намалява риска от счупвания на прешлените при жени с остеопороза по време на менопаузата. Беше установено и намаляване на риска от счупвания на бедрото.

Как действа Ралоксифен Teva

Ралоксифен Teva принадлежи към групата на нехормоналните лекарства, наречени селективни модулатори на естрогеновите рецептори (СМЕР). Когато жената навлезе в менопауза, нивото на женския полов хормон естроген намалява. Ралоксифен Teva наподобява някои от полезните ефекти на естрогена след менопаузата.

Остеопорозата е заболяване, което прави костите Ви по-тънки и чупливи – това заболяване е особено често при жени след менопаузата. Макар че може да протича без никакви симптоми в началото, остеопорозата води до по-висока чупливост на костите, главно на гръбначния стълб, бедрените кости и китката и може да е причина за болки в гърба, намаляване на ръста и поява на гърбица.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ралоксифен Teva РАЛОКСИФЕН TEVA

Не приемайте Ралоксифен Teva

- ако сте алергични към ралоксифен или към някоя от другите съставки на Ралоксифен Teva това лекарство (изброени в точка 6);
- ако все още съществува вероятност да забременеете, Ралоксифен Teva може да навреди на Вашето неродено дете;

- ако в момента се лекувате или в миналото сте лекувани по повод кръвни съсиреци (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия или тромбоза на ретиналната вена);
- ако имате чернодробно заболяване (напр. цироза, леко чернодробно увреждане или холестазна жълтеница);
- ако имате вагинално кървене с неясен произход. Това трябва да бъде изследвано от Вашия лекар;
- ако имате активен тумор на матката, тъй като опитът от прилагането на Ралоксифен Тева при жени с тези заболявания е недостатъчен;
- ако имате тежки бъбречни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ралоксифен Тева

- **Ралоксифен Тева** ако Вие сте обездвижена за известно време, като например да се налага използването на инвалиден стол, необходимост от приемане в болница или продължително залежаване, докато се възстановявате от операция или неочаквано заболяване;
- ако получавате перорално лечение с естрогени;
- ако имате рак на гърдата, тъй като опитът от употребата на Ралоксифен Тева при жени с това заболяване е недостатъчен;
- ако сте прекарвали мозъчно-съдов инцидент (напр. инсулт) или Вашият лекар Ви е казал, че има висок риск за това;
- ако имате чернодробни проблеми, тъй като опитът при хора с чернодробни проблеми е недостатъчен. Ако имате чернодробни проблеми и Вашият лекар все пак препоръчва лечение, тогава може би ще е необходимо провеждане на изследвания на кръвта по време на лечението.

Вероятно Ралоксифен Тева няма да предизвика вагинално кървене. Затова ако се появи вагинално кървотечение докато приемате Ралоксифен Тева, то е неочаквано. Вие трябва да се прегледате при Вашия лекар.

Ралоксифен Тева не лекува симптомите на менопаузата като горещите вълни.

Ралоксифен Тева намалява общия холестерол и LDL (“лошия”) холестерол. Като цяло, това лекарство не променя нивата на триглицеридите или HDL (“добрия”) холестерол. Все пак, ако в миналото сте приемали естроген и сте имали значително повишаване на триглицеридите, трябва да информирате Вашия лекар преди да започнете да приемате Ралоксифен Тева.

Други лекарства и Ралоксифен Тева

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или възнамерявате да приемате други лекарства

Ако по повод на сърдечно заболяване приемате дигиталис или антикоагуланти като варфарин за предотвратяване съсирването на кръвта, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на тези лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате холестирамин, който се използва основно като липидопонижаващо лекарство.

Бременност и кърмене

Ралоксифен Тева е предназначен за лечение само на жени в менопауза и не трябва да се приема от жени, които все още могат да имат деца. Ралоксифен Тева може да увреди Вашето неродено дете.

Не използвайте Ралоксифен Тева докато кърмите, тъй като той може да се екскретира в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате да забременеете, обърнете се към вашия лекар или фармацевт за съвет преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ралоксифен Teva няма известни ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Ралоксифен TevaРАЛОКСИФЕН TEVA

Винаги приемайте Ралоксифен Teva точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Няма значение по кое време на денонощието ще приемете таблетката, но приемането ѝ в един и същи час ще Ви помогне да не забравите да я вземете. Може да я приемате по време на хранене или без храна.

Таблетките са за перорално приложение.

Поглъщайте таблетката цяла. Ако желаете, може да я преглътнете с чаша вода.

Вашият лекар ще определи колко дълго да продължите лечението с Ралоксифен Teva. Той може освен това да Ви посъветва да приемате калциеви добавки и витамин Д.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ралоксифен Teva

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт. Ако сте приели Ралоксифен Teva повече от необходимото може да получите крампи на долните крайници или замаяност.

Ако сте пропуснали да приемете Ралоксифен Teva

Вземете една таблетка веднага след като си спомните и продължете да го приемате както преди. Не вземайте двойна доза за да възстановите забравената доза.

Ако сте спрели приема на Ралоксифен Teva

Първо трябва да уведомите Вашия лекар.

Важно е да продължавате да вземате Релоксифен Teva толкова дълго колкото Вашият лекар ви е предписал.

Ралоксифен Teva може да лекува или предотвратява вашата остеопороза само ако продължите да приемате таблетките.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство Ралоксифен Teva може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции наблюдавани с Ралоксифен Teva са били леки.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- горещи вълни (вазодилатация);
- грипоподобен синдром.
- стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, коремна болка и стомашно разстройство
- повишаване на кръвното налягане

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие, включително мигрена
- спазми на крайниците;
- оток на ръцете, стъпалата и долните крайници (периферен оток);
- камъни в жлъчния мехур.
- обрив
- леки симптоми от страна на гърдите като болка, уголемяване или напрежение

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишен риск от поява на съсиреци в долните крайници (дълбока венозна тромбоза);
- повишен риск от поява на съсиреци в белите дробове (белодробна емболия);
- повишен риск от поява на съсиреци в кръвоносните съдове на очите (тромбоза на ретиналната вена);
- кожата около вената е зачервена и болезнена (тромбофлебит на повърхностни вени)
- кръвен съсирек в артерията (като мозъчен удар, включително повишен риск от смърт причинена от мозъчен удар)
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта

В редки случаи по време на лечението с Ралоксифен Teva могат да се повишат кръвните нива на чернодробните ензими.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Когато съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ралоксифен TevaРАЛОКСИФЕН TEVA

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство Ралоксифен Teva след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистерното фолио след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте в канализацията или контейнера. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да унищожите ненужните лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ралоксифен Teva

- Активното вещество е ралоксифенов хидрохлорид (*raloxifene hydrochloride*). Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ралоксифенов хидрохлорид, еквивалентни на 56 mg ралоксифен.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: прежелатинизирано нишесте (царевично), магнезиев стеарат, повидон (K30), колоиден безводен силициев диоксид и обработена със силициев диоксид микрокристална целулоза.
Филмово покритие: полидекстроза (E1200), титанов диоксид (E171), хипромелоза (E464) и макрогол 4000

Как изглежда Ралоксифен Тева и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са бели до почти бели, с елипсовидна форма и релефно означение на числото “60” от едната страна и “N” от другата страна.

Ралоксифен Teva 60 mg се предлага в опаковка от 14, 28 и 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производители:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>