

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Raloxifen Teva 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje raloxifeni hydrochloridum 60 mg, což odpovídá 56 mg raloxifenu báze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé nebo téměř bílé, potahované, oválné tablety, na jedné straně tablety je vyraženo číslo “60” a na straně druhé písmeno “N”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Raloxifen je indikován k léčbě a prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Významné snížení bylo prokázáno u výskytu vertebrálních fraktur, ne však u fraktur kyčle.

U jednotlivých postmenopauzálních pacientek by mělo být při výběru raloxifenu nebo jiné terapie včetně estrogenů přihlédnuto k symptomům menopauzy, k účinkům na tkáň dělohy a prsu a ke kardiovaskulárnímu přínosu či riziku (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně perorálně. Vzhledem k povaze onemocnění je raloxifen určen pro dlouhodobé užívání.

Přípravky kalcia a vitamínu D jsou obecně doporučovány u žen s jejich nízkým příjmem v potravě.

Starší pacienti:

Úprava dávky u starších osob není nutná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Raloxifen by neměl být používán u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkou nebo mírnou poruchou funkce ledvin by měl být raloxifen používán se zvýšenou opatrností.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Raloxifen by neměl být používán u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Raloxifen nemá být používán u pediatrické populace jakéhokoli věku. Neexistuje žádné relevantní použití raloxifenu u pediatrické populace.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu lze užít v jakoukoli denní dobu bez ohledu na příjem potravy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek nesmí užívat ženy v reprodukčním věku.

Současný či anamnestický výskyt venózních tromboembolických příhod (VTE), včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolizace a trombózy sítnicové žíly.

Jaterní nedostatečnost včetně cholestázy.

Těžká ledvinová nedostatečnost.

Děložní krvácení nejasného původu.

Raloxifen nesmí užívat pacientky se známkami či příznaky karcinomu endometria, protože bezpečnost užití přípravku u takových pacientek nebyla stanovena.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Užívání raloxifenu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku žilních tromboembolických příhod, míra rizika je srovnatelná s rizikem při užívání hormonální substituční léčby. U pacientů s rizikem žilních tromboembolických příhod jakékoliv etiologie by měla být zvážena rizika léčby oproti jejím výhodám. Podávání raloxifenu by mělo být přerušeno při nemoci či jiném stavu vedoucím k dlouhodobé imobilizaci. Léčba by měla být přerušena co nejdříve v případě nemoci nebo 3 dny před začátkem imobilizace. Léčba by neměla být znovu zahájena, dokud neustoupí výchozí stav vedoucí k imobilizaci a dokud pacient není schopen pohybu.

Ve studii u postmenopauzálních žen s dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční, nebo zvýšeným rizikem koronárních příhod podání raloxifenu neovlivnilo ve srovnání s placebem výskyt infarktu myokardu, hospitalizaci z důvodu akutního koronárního syndromu, celkovou mortalitu včetně celkové mortality z důvodu kardiovaskulárních příhod nebo výskyt mrtvice. Nicméně došlo ke zvýšení počtu úmrtí na cerebrovaskulární příhodu u žen užívajících raloxifen. Úmrtnost z důvodu centrální mozkové příhody u placebo byla 1,5 na 1000 žen za rok oproti 2,2 na 1000 žen za rok u raloxifenu. Toto zjištění by mělo být vzato do úvahy, pokud je raloxifen předepisován ženám v postmenopauze s anamnézou předchozí mrtvice nebo jiných významných rizikových faktorů mrtvice, jako je transitorní ischemická ataka nebo fibrilace síní srdečních.

Nejsou žádné důkazy proliferace endometria. Jakékoliv děložní krvácení během léčby raloxifenem je neočekávané a mělo by být pečlivě vyšetřeno odborníkem. Dvě nejčastější diagnózy spojené s krvácením při léčbě raloxifenem byly atrofie endometria a nezhoubné polypy endometria. U postmenopauzálních žen, kterým byl raloxifen podáván po dobu 4 let, byly nezhoubné polypy endometria hlášeny u 0,9% žen oproti 0,3% žen na placebo.

Raloxifen je metabolizován zejména v játrech. Jednotlivé dávky raloxifenu podané pacientům s cirhózou a mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) vedly ke 2,5x vyšším plazmatickým koncentracím raloxifenu než u kontrolních osob. Toto zvýšení korelovalo s koncentracemi celkového bilirubinu. Užití raloxifenu u pacientů s jaterní nedostatečností se nedoporučuje, dokud nebude dále posouzena její bezpečnost a účinnost u tohoto druhu postižení. Jsou-li pozorovány zvýšené hodnoty celkového sérového bilirubinu, gama-glutamyl transferázy, alkalické fosfatázy, ALT a AST, měly by být tyto parametry v průběhu léčby pečlivě sledovány.

Omezená klinická data naznačují, že u pacientek s anamnézou hypertriglyceridémie ($> 5,6$ mmol/l) vyvolané orálními estrogeny, může být užívání raloxifenu spojeno se zvýšením koncentrace triglyceridů v séru. U pacientů s touto anamnézou je třeba při léčbě raloxifenem kontrolovat koncentraci sérových triglyceridů.

Bezpečnost užívání raloxifenu u pacientek s karcinomem prsu nebyla dostatečně zkoumána. Údaje o současném užívání raloxifenu a přípravků užívaných k léčbě časného nebo pokročilého karcinomu prsu nejsou k dispozici. Proto by měl být raloxifen podáván k léčbě nebo prevenci osteoporózy až po ukončení léčby rakoviny prsu, včetně ukončení adjuvantní terapie.

Současné podávání systémových estrogenů a raloxifenu se nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti této léčby.

Raloxifen snižuje výskyt vazodilatací (návaly) nebo jiných symptomů menopauzy spojených s nedostatkem estrogenů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dostupnost raloxifenu v systémovém oběhu není ovlivněna současným podáním uhličitany vápenatého či antacid s obsahem hydroxidu hliníku a hořčíku.

Farmakokinetika raloxifenu a warfarinu se nemění při současném podání těchto látek. Byl však pozorován mírný pokles protrombinového času, a pokud je raloxifen podáván současně s warfarinem či jinými kumarinovými deriváty, měl by být protrombinový čas kontrolován. Pokud je léčba raloxifenem zahájena u pacientek, které již podstupují kumarinovou antikoagulační léčbu, může se vliv na protrombinový čas vyvíjet několik týdnů.

Raloxifen nemá žádný vliv na farmakokinetiku methylprednisolonu podaného v jednorázové dávce.

Raloxifen nemá žádný vliv na rovnovážný stav AUC digoxinu. $C_{\max}$ digoxinu je zvýšen o méně než 5%.

V preventivních a terapeutických studiích byl posuzován vliv současně podávaných léků na plazmatické koncentrace raloxifenu. Často byly podávány: paracetamol, nesteroidní antirevmatika (jako kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a naproxen), perorální antibiotika, antagonisté H1 a H2 receptorů, benzodiazepiny. Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné účinky současně podaných látek na plazmatické koncentrace raloxifenu.

Pro nezbytnou léčbu příznaků vaginální atrofie bylo v klinických studiích povoleno současné užívání estrogenních přípravků k vaginální aplikaci. Ve srovnání s placebem nebyla u pacientek léčených raloxifenem potřeba jejich užití vyšší.

In vitro raloxifen neinteragoval s vazebným místem warfarinu, fenytoinu či tamoxifenu.

Raloxifen by neměl být podáván současně s cholestyraminem (nebo jinými anionovými pryskyřičnými měniči), který významně snižuje absorpci a enterohepatální oběh raloxifenu.

Maximální koncentrace raloxifenu jsou sníženy při současném podávání ampicilinu. Ampicilin však neovlivňuje celkovou míru absorpce a eliminace raloxifenu, proto může být podáván současně s raloxifenem.

Raloxifen mírně zvyšuje koncentrace vazebných globulinů pro hormony, včetně vazebných globulinů pro pohlavní hormony (SHBG), vazebného globulinu pro tyroxin (TGB) a kortikosteroidy (CBG), s odpovídajícím zvýšením celkových hormonálních koncentrací. Tyto změny nemají vliv na koncentrace volných hormonů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Raloxifen je určen pouze pro postmenopauzální ženy.

Raloxifen nesmí být podáván ženám v reprodukčním věku. Podávání raloxifenu těhotné ženě může způsobit poškození plodu. Pokud je tento lék omylem podáván během těhotenství nebo pacientka otěhotní při jeho užívání, měla by být informována o potenciálním riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se raloxifen vylučuje do mateřského mléka. Jeho klinické použití tudíž nelze u kojících žen doporučit. Raloxifen může ovlivnit vývoj dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Raloxifen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Klinicky nejvýznamnějšími nežádoucími účinky hlášenými u postmenopauzálních žen léčených raloxifenem byly žilní tromboembolické příhody (viz bod 4.4), které se vyskytly u méně než 1% léčených patientek.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky a četnosti jejich výskytu pozorované ve studiích zaměřených na prevenci a léčbu zahrnujících přes 13000 postmenopauzálních žen a současně nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh. Léčba v těchto studiích trvala 6 až 60 měsíců. Většina nežádoucích účinků obvykle nevyžadovala přerušení léčby.

Četnosti z hlášení po uvedení přípravku na trh byly vypočteny z placebem kontrolovaných studií (zahrnujících celkem 15234 patientek, z toho 7601 užívajících raloxifen 60 mg a 7633 užívajících placebo) u postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo prokázaným onemocněním věnčitých tepen (OVT) nebo zvýšeným rizikem OVT, bez porovnání s četnostmi nežádoucích účinků ve skupinách přidělených k léčbě placebem.

Ve studiích na prevenci osteoporózy se ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku vyskytlo u 10,7 % z 581 patientek léčených raloxifenem a u 11,1 % z 584 patientek na placebo. Ve studiích na léčbu osteoporózy se ukončení léčby z důvodu klinické nežádoucí události vyskytlo u 12,8 % z 2557 patientek léčených raloxifenem a u 11,1 % z 2576 patientek na placebo.

Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), vzácné $\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$ velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (nelze odhadnout na základě dostupných údajů).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Trombocytopenie^a.

Poruchy nervového systému

Časté: Bolest hlavy včetně migrény^a.

Méně časté: Fatální cévní mozkové příhody.

Cévní poruchy

Velmi časté: Vazodilatace (návaly).

Méně časté: Žilní tromboembolické příhody včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, trombózy sítnicové žíly, zánět povrchových žil.

Arteriální tromboembolické reakce^a

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Gastrointestinální symptomy^a jako nauzea, zvracení, bolest břicha, dyspepsie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Vyrážka^a.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Křeče dolních končetin.

Poruchy reprodukčního systému a prsů

Časté: Mírné symptomy v oblasti prsů^a jako bolest, zvětšení a citlivost.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Příznaky podobné chřipce.

Časté: Periferní edém.

Vyšetření

Velmi časté: Zvýšení krevního tlaku^a.

^a Termín(y) vložený(é) na základě zkušeností po uvedení na trh

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Výskyt vazodilatace (návalů) byl mírně vyšší u pacientek léčených raloxifenem oproti pacientkám na placebo (klinické studie k prevenci osteoporózy, ženy 2 až 8 let po menopauze, 24,3% raloxifen a 18,2% placebo; klinické studie k léčbě osteoporózy, průměrný věk 66 let, 10,6% raloxifen a 7,1% placebo). Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytovaly v prvních 6 měsících léčby, poté docházelo k jejich prvnímu výskytu jen zřídka.

Ve studii, do které bylo zařazeno 10101 postmenopauzálních žen s dokumentovaným srdečním onemocněním nebo se zvýšeným rizikem vzniku srdečních příhod (RUTH), byl výskyt vasodilatace (návalů) 7,8% u pacientek léčených raloxifenem a 4,7% pacientek léčených placebem.

Žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolizace a trombózy sítnicové žíly se ve všech placebem kontrolovaných klinických studiích použití raloxifenu při osteoporóze vyskytovaly s frekvencí přibližně 0,8% nebo 3,22 případů na 1 000 pacientek a rok. U pacientek léčených raloxifenem bylo zjištěno relativní riziko 1,60 (CI 0,95; 2,71) ve srovnání s placebem. Riziko tromboembolických příhod bylo nejvyšší v průběhu prvních čtyř měsíců léčby. Zánět povrchových žil se vyskytoval s frekvencí nižší než 1%.

Ve studii RUTH došlo ve skupině raloxifenu k venózním tromboembolickým příhodám s frekvencí přibližně 2,0% nebo 3,88 případů na 1000 pacientek za jeden rok a 1,4% nebo 2,7 případů na 1000 pacientek za jeden rok ve skupině placebo. Poměr rizika pro všechny příhody žilní trombózy ve studii RUTH byl HR = 1,44 (1,06-1,95). Superficiální žilní tromboflebitida se vyskytla s frekvencí 1% ve skupině raloxifenu a 0,6% ve skupině placebo.

Ve studii RUTH raloxifen neovlivnil výskyt cerebrovaskulárních příhod v porovnání s placebem. Nicméně došlo ke zvýšení počtu úmrtí na cerebrovaskulární příhodu u žen užívajících raloxifen. Úmrtnost z důvodu centrální mozkové příhody byla 2,2 na 1000 žen za rok u raloxifenu v porovnání s 1,5 na 1000 žen za rok u placebo (viz bod 4.4). Během následného sledování po průměrnou dobu 5,6 roku zemřelo 59 (1,2%) žen léčených raloxifenem na cerebrovaskulární příhodu v porovnání s 39 (0,8%) ženami léčenými placebem.

Dalším popisovaným nežádoucím účinkem byly křeče v dolních končetinách (klinické studie k prevenci osteoporózy 5,5% raloxifen, 1,9% placebo; klinické studie k léčbě osteoporózy, 9,2% raloxifen a 6% placebo). Ve studii RUTH byly křeče v dolních končetinách pozorovány u 12,1% pacientek léčených raloxifenem a 8,3% pacientek léčených placebem.

Příznaky podobné chřipce byly hlášeny u 16,2% pacientek léčených raloxifenem a u 14,0% pacientek na placebo.

Další pozorovaná změna nebyla statisticky významná ($p > 0,05$), ale vykazovala signifikantní závislost na dávce. Šlo o periferní edém, jehož incidence byla v klinických studiích k prevenci osteoporózy 3,1% u raloxifenu a 1,9% u placeba, v klinických studiích k léčbě osteoporózy 7,1% u raloxifenu a 6,1% u placeba.

Ve studii RUTH došlo k výskytu periferních edémů u 14,1% patientek léčených raloxifenem a u 11,7% patientek léčených placebem, což bylo statisticky významné. Během léčby raloxifenem v placebem kontrolovaných studiích léčby osteoporózy bylo hlášeno mírné snížení počtu krevních destiček (6-10%).

Bylo hlášeno několik případů mírného zvýšení hodnot ALT a/nebo AST, kdy nebylo možno vyloučit souvislost s léčbou raloxifenem. U pacientů na placebo byla frekvence zvýšení těchto hodnot podobná.

Ve studii u postmenopauzálních žen s dokumentovaným srdečním onemocněním nebo se zvýšeným rizikem vzniku srdečních příhod (RUTH) se další nežádoucí účinek cholelitiáza projevil u 3,3% patientek léčených raloxifenem a 2,6% patientek léčených placebem. Četnost provedení cholecystektomie nebyla u raloxifenu (2,3%) a placeba (2,0%) statisticky významně odlišná.

V některých klinických studiích byl raloxifen ($n = 317$) srovnáván s kontinuálně podávanou ($n = 110$) nebo cyklickou ($n = 205$) hormonální substituční léčbou (HRT). Výskyt napětí v prsou a děložního krvácení u patientek léčených raloxifenem byl významně nižší než u žen léčených jakoukoliv formou HRT.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#).

4.9 Předávkování

V některých klinických studiích byly denní dávky 600 mg po dobu 8 týdnů a 120 mg po dobu 3 let dobře tolerovány. Během klinických studií nebylo hlášeno předávkování raloxifenem.

U dospělých pacientů byly v případě požití dávek vyšších než 120 mg hlášeny křeče v nohou a závrať.

Při náhodném předávkování u dětí do 2 let byly maximální hlášené dávky 180 mg. U dětí symptomy náhodného předávkování zahrnovaly ataxii, závrať, zvracení, vyrážku, průjem, třes, zrudnutí a vzestup alkalické fosfatázy.

Nejvyšší dávky při předávkování byly přibližně 1,5 gramu. V souvislosti s předávkováním nebylo hlášeno žádné úmrtí.

Neexistuje žádné specifické antidotum pro raloxifen hydrochlorid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní modulátor estrogenních receptorů.
ATC kód: G03XC01.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Jako selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM) má raloxifen selektivní agonistické nebo antagonistické účinky v tkáních citlivých na působení estrogenů. Působí jako agonista na kostní tkáň a částečně na metabolismus cholesterolu (snižuje celkový a LDL cholesterol), agonistické působení se však neuplatňuje v hypothalamu, v děložní tkáni a tkáni mléčné žlázy.

Biologické účinky raloxifenu, stejně jako estrogenů, jsou zprostředkovány vazbou o vysoké afinitě na estrogenní receptory a regulací exprese genů. Výsledkem této vazby je v různých tkáních rozdílná exprese mnohočetných genů, které jsou regulovány estrogeny. Dle nejnovějších poznatků může estrogenní receptor regulovat expresi genu alespoň dvěma různými cestami, které jsou specifické pro ligand, tkáň a/nebo gen.

a) Účinky na skelet

Pokles koncentrací estrogenů po menopauze vede k významnému zvýšení osteoresorpce, k úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku fraktur. Úbytek kostní hmoty je zvláště rychlý prvních deset let po menopauze, kdy kompenzatorní zvýšení kostní novotvorby dostatečně nevyrovnává ztráty kostní hmoty resorpcí. Další rizikové faktory, které mohou vést k rozvoji osteoporózy, zahrnují: časnou menopauzu, osteopenii (alespoň 1 směrodatnou odchylku (SD) pod maximem kostní hmoty), křehkou tělesnou konstituci, bělošský či asijský původ, osteoporózu v rodinné anamnéze. Substituční léčby obecně upravují nadměrnou resorpci kosti. U postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje raloxifen výskyt vertebrálních fraktur, chrání kostní hmotu před dalším úbytkem a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD).

Vzhledem k těmto rizikovým faktorům je prevence osteoporózy raloxifenem indikována u žen do 10 let po menopauze s BMD bederní páteře mezi 1,0 a 2,5 SD pod průměrnou hodnotou mladých zdravých žen s přihlédnutím na vysoké celoživotní riziko osteoporotických fraktur. Rovněž je raloxifen lékem indikovaným k léčbě osteoporózy nebo manifestované osteoporózy u žen s BMD bederní páteře 2,5 SD pod průměrnou hodnotou mladých zdravých žen a/nebo vertebrálními zlomeninami bez ohledu na BMD.

i) Incidence zlomenin: Ve studii se 7705 postmenopauzálními ženami o průměrném věku 66 let s osteoporózou bez zlomeniny nebo osteoporózou se zlomeninou redukovala tříletá terapie raloxifenem incidenci vertebrálních fraktur o 47% (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$), respektive 31% (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). 45 žen s osteoporózou bez zlomeniny nebo 15 žen s osteoporózou se zlomeninou by bylo třeba léčit raloxifenem 3 roky, aby se zabránilo jedné nebo více vertebrálním frakturám. Terapie raloxifenem po dobu 4 let redukovala incidenci vertebrálních fraktur o 46% (RR 0,54, CI 0,38, 0,75), respektive o 32% (RR 0,68, CI 0,56, 0,83) u žen s osteoporózou bez zlomeniny nebo s osteoporózou se zlomeninou. Konkrétně 4. rok redukoval raloxifen riziko nových vertebrálních fraktur o 39% (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Účinek na nonvertebrální fraktury nebyl prokázán. Od 4. do 8. roku mohly pacientky současně užívat bisfosfonáty, kalcitonin a fluoridy a všechny ženy v této studii dostávaly suplementaci vápníkem a vitamínem D.

Ve studii RUTH byl jako sekundární endpoint sledován celkový výskyt klinicky potvrzených fraktur. Raloxifen snížil výskyt vertebrálních fraktur o 35% ve srovnání s placebem (HR 0,65, CI 0,47, 0,89). Tyto výsledky mohly být nežádoucím způsobem ovlivněny počátečními rozdíly v BMD a vertebrálními frakturami. Mezi léčebnými skupinami nebyl rozdíl ve výskytu nevertebrálních fraktur. V průběhu celé doby studie bylo povoleno současné užívání dalších přípravků ovlivňující kostní metabolismus.

ii) Denzita kostního minerálu (BMD). Účinnost raloxifenu podávaného jednou denně u postmenopauzálních žen do 60 let, ať již s prodělanou hysterektomií či bez ní, byla posuzována po dvouleté léčebné období. Ženy byly 2-8 let po menopauze. Do tří studií bylo zařazeno 1764 postmenopauzálních žen, kterým byl podáván raloxifen a kalcium nebo placebo a kalcium. Jedné z těchto studií se zúčastnily ženy, které dříve prodělaly hysterektomii. Raloxifen ve srovnání s placebem, způsobil významné zvýšení denzity kostního minerálu jak v kyčli a páteři, tak v celém těle.

Tento nárůst denzity kostního minerálu byl obecně 2% ve srovnání s placebem. Podobný nárůst BMD byl pozorován u léčených pacientek, které užívaly raloxifen po dobu až 7 let. Vyjádřeno procenty, bylo ve studiích k prevenci osteoporózy u 37% subjektů zaznamenáno snížení BMD a u 63% zvýšení BMD v páteři, v kyčli bylo u 29% zaznamenáno snížení a u 71% zvýšení BMD.

iii) Kinetika kalcia. Raloxifen a estrogeny mají podobný vliv na kostní remodelaci a metabolismus kalcia. Raloxifen způsobil pokles kostní resorpce a průměrný pozitivní posun v kalciové rovnováze o 60 mg na den, a to díky sníženým ztrátám kalcia močí.

iv) Histomorfometrie (kvalita kosti). Ve studii srovnávající raloxifen s estrogeny byla kost u obou podávaných léků histologicky normální, bez průkazu defektů mineralizace, plst'ovité kosti či fibrózy dřene.

Raloxifen tlumí osteoresorpci; tento účinek na kost se projevuje snížením hladiny biochemických markerů kostní remodelace v séru a moči, útlumem osteoresorpce, jak vyplývá ze studií kinetiky radionuklidu vápníku, zvýšením BMD a snížením incidence fraktur.

b) Účinky na metabolismus tuků a kardiovaskulární riziko

Klinické studie ukázaly, že denní dávka 60 mg raloxifenu signifikantně snižuje koncentraci celkového cholesterolu (o 3 až 6%) a LDL cholesterolu (o 4 až 10%). Největší pokles byl zaznamenán u žen s vysokou hladinou cholesterolu. Koncentrace HDL cholesterolu a triglyceridů se významně nezměnily. Po 3 letech léčby raloxifenem klesla koncentrace fibrinogenu (6,71%). Ve studiích k léčbě osteoporózy musela být léčba hypercholesterolemie započata u významně nižšího počtu pacientek léčených raloxifenem ve srovnání s placebem.

U pacientek zahrnutých ve studii na léčbu osteoporózy neovlivnila osmiletá terapie raloxifenem signifikantně riziko kardiovaskulárních příhod. Podobně ve studii RUTH raloxifen ve srovnání s placebem neovlivňoval výskyt infarktu myokardu, hospitalizace z důvodu akutního koronárního syndromu, mozkové mrtvice a celkovou mortalitu, včetně celkové mortality z kardiovaskulárních příčin (zvýšení rizika fatální mozkové příhody viz bod 4.4).

Relativní riziko žilních trombóz pozorovaných během léčby raloxifenem bylo 1,60 (CI 0,95, 2,71) při srovnání s placebem a 1,0 (CI 0,3, 6,2) při srovnání s estrogeny nebo HRT. Riziko žilních trombóz bylo nejvyšší v prvních čtyřech měsících léčby.

c) Účinky na endometrium a pánevní dno

V klinických studiích raloxifen nestimuloval postmenopauzální endometrium dělohy. Ve srovnání s placebem nebylo podávání raloxifenu spojeno se špiněním či krvácením nebo hyperplasií endometria. Téměř 3000 vyšetření transvaginální ultrasonografií (TVU) u 831 žen bylo posuzováno ve všech dávkovacích schématech. Tloušťka endometria u pacientek léčených raloxifenem se nelišila od skupiny na placebo. Po 3leté léčbě bylo pozorováno zvětšení tloušťky endometria vyšetřením pomocí TVU o alespoň 5 mm u 1,9% z 211 žen léčených 60 mg raloxifenu denně v porovnání se 1,8% z 219 žen na placebo. Navíc nebyl u obou skupin zjištěn žádný rozdíl ve výskytu hlášeného děložního krvácení.

Biopsie endometria provedené po 6 měsících léčby raloxifenem 60 mg denně prokázaly u všech pacientek neproliferativní endometrium. Navíc, ve studii s dávkou 2,5x vyšší než doporučená dávka raloxifenu, nebyla prokázána žádná proliferace endometria a žádné zvětšení objemu dělohy.

Ve studii k léčbě osteoporózy byla tloušťka endometria kontrolována v ročním intervalu u podskupiny studijní populace (1644 pacientek) po dobu 4 let. Výsledky měření se po 4 letech nelišily od počátečních hodnot. U pacientek léčených raloxifenem ve srovnání s placebem nebyly žádné rozdíly v incidenci děložního krvácení (špinění) a výtoku. Méně pacientek léčených raloxifenem ve srovnání s placebem potřebovalo chirurgický výkon z důvodu prolapsu dělohy. Údaje o bezpečnosti po 3 letech

léčby raloxifenem svědčí o tom, že při léčbě raloxifenem nedochází k vyššímu výskytu ochabnutí pánevního dna a operačních výkonů v oblasti pánevního dna.

Raloxifen nezvyšoval po 4 letech riziko vzniku karcinomu endometria a ovaria. U postmenopauzálních žen, které užívaly raloxifen po dobu 4 let, byly hlášeny nezhoubné polypy endometria u 0,9% žen v porovnání s 0,3% žen na placebo.

d) Účinky na mléčnou žlázu

Raloxifen nemá stimulační účinek na tkáň mléčné žlázy. Ve všech placebem kontrolovaných studiích se raloxifen neodlišoval od placeba, co se týče frekvence a míry subjektivních obtíží s mléčnou žlázou (bez otoku, citlivosti, bolesti prsu).

Ve 4leté klinické studii (zahrnující 7705 pacientek) bylo ve srovnání s placebem prokázáno statisticky významné snížení celkového rizika vzniku karcinomu prsu o 62%, (RR 0,38, CI 0,21, 0,69), riziko vzniku invazivního karcinomu prsu o 71%, (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) a riziko vzniku estrogen receptor (ER) pozitivního invazivního karcinomu prsu bylo sníženo o 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Raloxifen nemá vliv na riziko vzniku karcinomu prsu s negativním ER. Tato pozorování podporují závěr, že raloxifen nemá žádný vnitřní estrogení účinek na tkáň mléčné žlázy.

e) Účinky na kognitivní funkce

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kognitivní funkce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Raloxifen je po perorálním podání rychle absorbován. Přibližně 60% perorálně podané látky se vstřebá. Prodělává rozsáhlou konjugaci s kyselinou glukuronovou. Absolutní biologická dostupnost raloxifenu je 2%. Čas k dosažení průměrné maximální plazmatické koncentrace a biologická dostupnost jsou funkcemi systémové konverze a enterohepatálního oběhu raloxifenu a jeho metabolitů s glukuronidem.

Distribuce

Raloxifen je v organismu extenzivně distribuován. Distribuční objem nezávisí na dávce. Raloxifen se výrazně váže na plasmatické bílkoviny (98-99%).

Biotransformace

Raloxifen podléhá rozsáhlé metabolizaci při prvním průchodu játry na konjugáty s glukuronidem: Raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid a raloxifen-6,4'-diglukuronid. Žádné jiné metabolity nebyly nalezeny. Raloxifen tvoří méně než 1 % z kombinovaných koncentrací raloxifenu a glukuronidových metabolitů. Hladiny raloxifenu jsou udržovány enterohepatálním oběhem, s výsledným poločasem 27,7 hodin.

Z výsledků perorálního podání jednotlivé dávky raloxifenu lze předpovědět farmakokinetiku dávky mnohonásobné. Zvyšování dávky raloxifenu má za následek méně než proporcionální zvětšení plochy pod křivkou (AUC).

Eliminace

Většina dávky raloxifenu a glukuronidových metabolitů je vylučována během 5 dnů. Primárně se nalézají ve stolici, méně než 6% je vylučováno močí.

Zvláštní skupiny populace

Renální insuficience - Méně než 6% celkové dávky je vylučováno močí. V populační farmakokinetické studii upravilo 47% ní snížení netukové tělesné hmoty clearance kreatininu, což vedlo k 17%-nímu snížení clearance raloxifenu a 15%-nímu snížení clearance konjugátů raloxifenu.

Jaterní insuficience - Farmakokinetika jednotlivé dávky raloxifenu u pacientů s cirhózou a mírnou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh třída A) byla srovnána s farmakokinetikou u zdravých jedinců. Plazmatické koncentrace raloxifenu byly přibližně 2,5x vyšší než u kontrol a korelovaly s koncentracemi bilirubinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 2leté studii sledující kancerogenitu přípravku na potkanech bylo pozorováno zvýšení výskytu ovariálních tumorů z granulózních a thekálních buněk u samic, jímž byla podávána vysoká dávka (279 mg/kg/den). Systémové vystavení (AUC) raloxifenu v této skupině bylo přibližně 400krát vyšší než u postmenopauzálních žen, kterým je podávána dávka 60 mg. V 21-měsíční studii, sledující kancerogenitu u myší, bylo pozorováno zvýšení výskytu testikulárních tumorů z intersticiálních buněk, adenomu a adenokarcinomu prostaty u samců, jímž byla podávána dávka 41 nebo 210 mg/kg, a leiomyoblastomu prostaty u samců s dávkou 210 mg/kg. U myších samic byl prokázán vyšší výskyt ovariálních tumorů při dávce 9 až 242 mg/kg (0,3 až 32krát větší AUC než u lidí), včetně benigních a maligních tumorů z granulózních/thekálních buněk a benigních tumorů z buněk epiteliálních. V těchto studiích byly samice hlodavců léčeny v reprodukčním věku, kdy jejich ovaria byla funkční a vysoce citlivá na hormonální stimulaci. Na rozdíl od těchto vysoce reaktivních ovarí jsou lidská ovaria po menopauze relativně necitlivá na pohlavní hormonální stimulaci.

Raloxifen nebyl genotoxický v žádném z mnoha provedených testů. Reprodukční a vývojové účinky pozorované na zvířatech jsou v souladu se známým farmakologickým profilem raloxifenu. U samic potkana v dávkách 0,1 až 10 mg/kg/den raloxifen během léčby přerušil estrinní cykly, ale neopozdil páření po skončení léčby a jen okrajově snížil množství mláďat, zvýšil délku gestace a pozměnil načasování událostí v neonatálním rozvoji. Při podání během preimplantační periody raloxifen opozdil a porušil implantaci embrya, což vyústilo v prodlouženou gestaci a nižší počet mláďat, ale vývoj potomků do odstavení nebyl ovlivněn. Studie teratogenity probíhaly na králících a potkanech. U králíků byly pozorovány potraty a malý výskyt ventrikulárních septálních defektů ($\geq 0,1$ mg/kg) a hydrocefalus (≥ 10 mg/kg). U potkanů se vyskytla retardace vývoje plodu, vlnitá žebra a kavitace ledvin (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen je účinný antiestrogen na dělohu potkana a zabraňuje růstu estrogen-dependentních tumorů mléčné žlázy u potkanů a myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Magnesium-stearát

Povidon (K30)

Koloidní oxid křemičitý

Mikrokryсталická celulóza, silikonizovaná

Potah tablety:

Polydextrosa (E1200)

Oxid titaničitý (E171)

Hypromellosa (E464)

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný PVC/PVdC/Al blistr. Velikost balení 14, 28 a 84 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/10/627/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29.4.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 06 února 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Harmonogram předkládání PSUR pro Raloxifen Teva má být v souladu s harmonogramem předkládání PSUR pro referenční léčivý přípravek.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Raloxifen Teva 60 mg potahované tablety
raloxifeni hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje raloxifeni hydrochloridum 60 mg, což odpovídá 56 mg raloxifenu báze.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Tablety polykejte celé.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/10/627/001 14 potahovaných tablet
EU/1/10/627/002 28 potahovaných tablet
EU/1/10/627/003 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMATION IN BRAILLE

Raloxifen Teva 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Raloxifen Teva 60 mg potahované tablety
raloxifeni hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Raloxifen Teva 60 mg potahované tablety raloxifeni hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Raloxifen Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Raloxifen Teva užívat
3. Jak se přípravek Raloxifen Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Raloxifen Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Raloxifen Teva a k čemu se používá

Přípravek Raloxifen Teva se používá k léčbě a prevenci osteoporózy u žen po menopauze. Přípravek Raloxifen Teva snižuje riziko zlomenin obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou. Snižování rizika zlomenin kyčle nebylo prokázáno.

Jak přípravek Raloxifen Teva působí

Raloxifen Teva patří do skupiny nehormonálních přípravků nazývaných selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM). V období menopauzy (přechodu) se hladina ženského pohlavního hormonu estrogenu snižuje. Přípravek Raloxifen Teva po menopauze napodobuje některé důležité účinky estrogenu.

Osteoporóza je nemoc, která způsobuje řidnutí a křehnutí kostí - objevuje se především u žen po menopauze. Na počátku se příznaky nemusí projevit, později však může osteoporóza velmi pravděpodobně způsobit zlomeniny, obzvláště páteře, kyčlí a zápěstí a může způsobovat bolesti zad, snížení tělesné výšky a zakřivení páteře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Raloxifen Teva užívat

Neužívejte přípravek Raloxifen Teva:

- jestliže jste alergická na raloxifen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže je pravděpodobnost, že můžete otěhotnět, Raloxifen Teva může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- jestliže jste byla nebo stále jste léčena pro nadměrnou srážlivost krve (hluboká žilní trombóza, plicní embolie nebo trombóza sítnicové žíly).
- jestliže máte onemocnění jater (t.j. například cirhóza, mírná porucha jaterních funkcí nebo cholestatická žloutenka).
- jestliže máte neobjasněné krvácení z pochvy. To vždy musí vyšetřit lékař.
- jestliže máte rakovinu dělohy, jelikož nejsou dostatečné zkušenosti s podáváním přípravku Raloxifen Teva ženám s tímto onemocněním.

- jestliže máte závažné onemocnění ledvin.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Raloxifen Teva se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jestliže jste na určitou dobu imobilizována, jako např. upoutání na kolečkové křeslo, nástup do nemocnice, upoutání na lůžko po operaci nebo neočekávané onemocnění.
- Jestliže užíváte léčbu perorálními estrogeny.
- Jestliže máte rakovinu prsu, jelikož nejsou dostatečné zkušenosti s podáváním přípravku Raloxifen Teva ženám s tímto onemocněním.
- Jestliže jste prodělala cévní mozkovou příhodu (např. mrtvici), nebo pokud Vás lékař upozornil, že je u Vás vysoké riziko této příhody.
- Jestliže máte jaterní potíže, jelikož nejsou dostatečné zkušenosti s podáváním raloxifenu osobám s jaterními potížemi. Jestliže máte jaterní potíže a lékař Vám i nadále doporučuje léčbu raloxifenem, možná bude nutné vyšetření krve během léčby.

Je nepravděpodobné, že přípravek Raloxifen Teva způsobuje krvácení z pochvy. Jakékoliv krvácení z pochvy v době léčby přípravkem Raloxifen Teva je neočekávané. Lékař by Vás měl vyšetřit.

Přípravek Raloxifen hydrochlorid Teva neléčí příznaky postmenopauzy jako jsou návaly.

Přípravek Raloxifen Teva snižuje hladinu celkového cholesterolu a LDL („zlého“) cholesterolu. Obecně nemění hladinu triglyceridů a HDL („hodného“) cholesterolu. Pokud jste však užívala v minulosti estrogen a došlo k nadměrnému zvýšení hladiny triglyceridů, řekněte to před zahájením léčby přípravkem Raloxifen Teva svému lékaři.

Další léčivé přípravky a přípravek Raloxifen Teva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Užíváte-li digitalisové přípravky na srdce nebo antikoagulanty jako warfarin proti srážlivosti krve, Váš lékař může jejich dávku upravit.

Sdělte svému lékaři, že užíváte cholestyramin - lék užívaný hlavně na snížení hladiny tuků.

Těhotenství a kojení

Přípravek Raloxifen Teva je určen pouze ženám po menopauze a nesmí být užívána ženami, které mohou otěhotnět. Přípravek Raloxifen Teva může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Neužívejte přípravek Raloxifen Teva pokud kojíte, jelikož může být vylučován do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Raloxifen Teva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Raloxifen Teva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistá, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená denní dávka je jedna tableta. Tabletě si můžete vzít v jakoukoliv denní dobu, pravidelné užívání v určitou denní dobu Vám však pomůže na dávku nezapomenout. Tablety můžete užívat nezávisle na jídle.

Tablety jsou určeny k perorálnímu podání.
Tabletu spolkněte celou. Můžete ji zapít vodou.

Délku léčby přípravkem Raloxifen Teva určí Váš lékař. Rovněž Vám může doporučit užívat kalcium a vitamín D.

Jestliže jste užila více přípravku Raloxifen Teva, než jste měla

Informujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud užijete větší množství přípravku Raloxifen Teva, než byste měla, můžete mít křeče v nohou a závratě.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Raloxifen Teva

V tomto případě si lék vezměte ihned, jak si to uvědomíte a pokračujte dále jako předtím. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou dávku.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Raloxifen Teva

Sdělte to nejdříve svému lékaři.

Je důležité pokračovat v užívání přípravku Raloxifen Teva tak dlouho, jak určí lékař.

Raloxifen Teva může léčit osteoporózu nebo předcházet osteoporóze pouze v případě, že budete tablety užívat nepřetržitě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků pozorovaných při užívání přípravku Raloxifen Teva byla mírného rázu.

Velmi časté: (vyskytují se u více než 1 osoby z 10):

- Návaly (vasodilatace).
- Příznaky podobné chřipce.
- Zažívací obtíže jako pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, bolesti břicha a podrážděný žaludek
- Zvýšený krevní tlak

Časté (vyskytují se u 1 osoby z 10):

- Bolesti hlavy včetně migrény
- Křeče dolních končetin.
- Otoky rukou, chodidel a nohou (periferní edém)
- Žlučové kameny
- Vyrážka
- Mírné příznaky v oblasti prsou jako bolest, zvětšení, citlivost.

Méně časté (vyskytují se u 1 osoby ze 100):

- Zvýšené riziko krevní sraženiny v dolních končetinách (hluboká žilní trombóza)
- Zvýšené riziko krevní sraženiny v plicích (plicní embolizace)
- Zvýšené riziko krevní sraženiny v očích (trombózy sítnicové žíly)
- Zarudnutí pokožky podél žíly a bolest (zánět povrchových žil)
- Krevní sraženina v tepně (např. cévní mozková příhoda včetně zvýšeného rizika úmrtí na cévní mozkovou příhodu)

- Snížení počtu krevních destiček v krvi

Vzácně může dojít v průběhu léčby přípravkem Raloxifen Teva ke zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Raloxifen Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vnějším obalu nebo na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Raloxifen Teva obsahuje

- Léčivou látkou je raloxifen hydrochlorid. Jedna tableta obsahuje 60 mg raloxifeni hydrochloridum, což odpovídá 56 mg raloxifenu báze.
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: předbobtnalý škrob (kukuřičný), magnesium-stearát, povidon (K30), koloidní bezvodý oxid křemičitý a mikrokrytalická celulóza, silikonizovaná.
Potah tablety: polydextrosa (E1200), oxid titaničitý (E171), hypromelosa (E464), makrogol 4000.

Jak přípravek Raloxifen Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Raloxifen Teva 60 mg jsou bílé až téměř bílé, potahované, oválné tablety. Na jedné straně mají vyraženo číslo "60", na straně druhé písmeno "N".

Přípravek Raloxifen Teva 60 mg se dodává ve velikosti balení 14, 28 a 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobci:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
H-4042 Debrecen
Maďarsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Stra e 3
89143 Blaubeuren
N mecko

Dal   informace o tomto p pravku z sk te u m stn ho z stupce dr itele rozhodnut  o registraci.

Belgi /Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
T l/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

  lgaria

   a     a    
   : +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

 esk  republika

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

Magyarorsz g

Teva Gy gyszergy r 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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

     a

Specifar A.B.E.E.
   : +30 2118805000

 sterreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Espa  a

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.