

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ortruma 60 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа лактоза (149,40 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Елипсовидни, бели таблетки с отпечатан код '4165'.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ortruma е показана за лечение и профилактика на остеопорозата при жени в постменопауза. Установено е значимо намаляване на честотата на вертебралните, но не и на тазовите фрактури.

При определяне на средството на избор между Ortruma или друга терапия, включително с естрогени, при всяка конкретна жена в постменопауза трябва да се вземат пред вид симптомите, по време на менопаузата, ефектът върху тъканите на матката и млечните жлези и сърдечносъдовият риск и полза (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка дневно, приложена перорално, като може да се приема по всяко време на денонощието, независимо от часовете на хранене. Поради естеството на заболяването, Ortruma е предназначена за продължителна употреба.

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

#### *Старческа възраст:*

Не се налага адаптиране на дозата при жени в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане:*

Ortruma не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти със умерено и леко бъбречно увреждане, Ortruma трябва да се използва внимателно.

*Чернодробно увреждане:*

Ortruma не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4).

*Педиатрична популация:*

Ortruma не трябва да се прилага при деца от всякаква възраст. Няма съответно приложение на Ortruma в педиатричната популация.

### **4.3 Противопоказания**

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

Да не се прилага при жени със запазена детеродна способност (вж. точка 4.6).

Сегашни или минали епизоди на венозна тромбоемболия (VTE), включително тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия и тромбоза на ретиналните вени.

Нарушение на чернодробните функции, включително холестаза.

Тежка степен на бъбречна недостатъчност.

Маточно кръвотечение с неустановена причина.

Ortruma не трябва да се прилага при пациенти с признаци или симптоми на злокачествени тумори на ендометриума, тъй като безопасността при тези групи пациенти не е адекватно проучена.

### **4.4 Специални предупреждения и специални 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 Ortruma 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 постменопауза с документирано заболяване на коронарните артерии на сърцето или увеличен риск от коронарни инциденти, ралоксифен не повлиява случаите на миокарден инфаркт, хоспитализация поради остър коронарен синдром, общата смъртност, включително общата смъртност от сърдечносъдови заболявания, или инсулт, в сравнение с плацебо. Има обаче увеличение на смъртността поради инсулт при жени, на които е предписан ралоксифен. Увеличението на смъртността от инсулт е 2,2 на 1 000 жени на година за ралоксифен спрямо 1,5 на 1 000 жени за година при плацебо (вж. точка 4.8). Тази находка трябва да се обмисля при предписване на ралоксифен на жени в постменопауза с анамнеза за инсулт или други значителни рискови фактори за инсулт, като преходни исхемични атаки или предсърдна фибрилация.

Няма доказателства, че ралоксифен предизвиква пролиферация на ендометриума. Всяко маточно кръвотечение по време на терапия с Ortruma се счита за необичайно и трябва да бъде изяснено от специалист. Двете най-чести диагнози при маточно кръвотечение по време на терапия с ралоксифен са атрофия на ендометриума и доброкачествени ендометриални полипи. При жени в

постменопауза, лекувани с ралоксифен в продължение на 4 години са съобщавани ендометриални полипи, при 0,9%, в сравнение с 0,3% при жените, лекувани плацебо.

Ралоксифен се метаболизира главно в черния дроб. Еднократни дози на ралоксифен, прилагани при пациенти с цироза и лека степен на чернодробна недостатъчност (Клас А по Child-Pugh) водят до плазмени концентрации на ралоксифен приблизително 2,5 пъти по-високи от тези при контролите. Увеличението корелира с концентрацията на общия билирубин. Затова при пациенти с чернодробна недостатъчност, лечението с Optrum не се препоръчва. Серумните нива на общия билирубин, гама-глутамил трансферазата, алкалната фосфатаза, АЛТ и АСАТ трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението, ако са установени повишени стойности.

Ограничени клинични данни предполагат, че при пациенти с анамнеза за индуцирана от орални естрогени хипертриглицеридемия (>5,6 mmol/l), ралоксифен може да се свърже с явно увеличаване на серумните триглицериди. Пациентите с такава анамнеза трябва да бъдат мониторирани по време на приема на ралоксифен.

Няма адекватни проучвания за безопасността на Optrum при пациентки с рак на гърдата. Няма данни за едновременно приложение на Optrum и лекарства за лечение на ранен и напреднал рак на гърдата. Затова Optrum трябва да се използва за лечение и профилактика на остеопороза само след приключване на лечението на рака на гърдата, включително и след завършване на адювантната терапия.

Тъй като има ограничени данни за безопасността от едновременното прилагане на ралоксифен със системни естрогени, такава употреба не се препоръчва.

Optrum не е ефективна за намаляване на вазодилатацията (горещите вълни) или на други климактерични симптоми, свързани с намаленото естрогенно ниво.

Optrum съдържа лактоза. Пациентки с наследствена непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Ларр или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременен прием на антиацидни средства, съдържащи калциев карбонат или алуминиев и магнезиев хидроксид, не повлиява бионаличността на ралоксифен.

Едновременното прилагане на ралоксифен и варфарин не води до промени във фармакокинетиката на нито едно от веществата. Наблюдава се обаче леко намаляване на протромбиновото време и ако ралоксифен се предписва едновременно с варфарин или с други производни на кумарина, протромбиновото време трябва да се следи. Ефектът върху протромбиновото време може да се прояви след няколко седмици, ако лечението с Optrum започне при пациенти, които са на антикоагулантна терапия с кумаринови препарати.

Ралоксифен не оказва влияние върху фармакокинетиката на метилпреднизолон, приложен в еднократна доза.

Ралоксифен не променя стационарното състояние на АUC на дигоксина.  $C_{max}$  на дигоксина нараства с не повече от 5 %.

Влиянието на едновременното приемане на други препарати върху плазмените концентрации на ралоксифен е изследвано в проучвания за профилактично и лечебно действие. Най-често прилаганите едновременно медикаменти включват: парацетамол, нестероидни

противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и напроксен), перорални антибиотици, H1-блокери, H2-блокери и бензодиазепинови производни. Не са установени клинично значими промени в плазмената концентрация на ралоксифен при едновременното приложение на тези лекарства с него.

Съпътстващо приложение на вагинални естрогенни продукти е било разрешено в програмата на клинично проучване, ако е необходимо да се лекуват симптоми на влагалищна атрофия. В сравнение с плацебо групата, честотата на използване на такива препарати при групата, третирана с Ortruma не е била увеличена.

Ралоксифен не влияе върху свързването на варфарина, фенитоина или тамоксифена *in vitro*.

Ралоксифен не трябва да се назначава едновременно с холестирамин (или с други йонообменни смоли), които значително намаляват абсорбцията и ентерохепаталния кръговрат на ралоксифен.

Максималните серумни концентрации на ралоксифен намаляват при едновременно прилагане на ампицилин. Но, тъй като степента на абсорбция и скоростта на отделяне на ралоксифен не се променят, ралоксифен може да се прилага едновременно с ампицилин.

Ралоксифен предизвиква слабо повишаване на концентрацията на хормон-свързващите глобулини, включително на глобулините, свързващи половите стероиди (ГСПС), на тироксин-свързващите глобулини (ТСГ) и на кортикостероид-свързващите глобулини (КСГ), като се наблюдава и съответно увеличаване на тоталната концентрацията на хормоните. Тези изменения не повлияват концентрацията на свободната форма на хормоните.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Ortruma се прилага само при жени в постменопауза.

Ortruma не трябва да се прилага при жени със запазена детеродна способност. Ралоксифен може да доведе до увреждане на плода, ако се прилага при бременни жени. Ако по погрешка бъде използван по време на бременността или пациентката забременее по време на лечението с него, тя трябва да бъде запозната с възможните рискове от увреждане на плода (вж. точка 5.3).

##### Кърмене

Не е известно дали ралоксифен/метаболитите на ралоксифен се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Поради тази причина не се препоръчва използването му от жени, които кърмят. Ortruma може да повлияе развитието на кърмачето.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ралоксифен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и за работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### а. Обобщение на профила на безопасност

Клинично най-значимите нежелани лекарствени реакции съобщавани при жени в менопауза, лекувани с Optrum са били случаи на венозна тромбоемболия (вж. точка 4.4), които се появяват в по-малко от 1% от лекуваните пациенти.

### б. Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са посочени нежеланите лекарствени реакции и честотата наблюдавана при лечение и профилактика на остеопороза, включващи повече от 13 000 жени в постменопауза заедно с нежеланите лекарствени реакции докладвани от постмаркетингови съобщения. Продължителността на лечение при тези изследвания е от 6 до 60 месеца. Повечето от нежеланите лекарствени реакции обикновено не са налагали прекратяване на терапията.

Честотата на постмаркетинговите съобщения е била изчислена от плацебо-контролирани клинични изпитвания (обхващащи общо 15 234 пациенти, 7 601 на ралоксифен 60 mg и 7 633 на плацебо) при жени в постменопауза с остеопороза или установено сърдечно-съдово заболяване (CHD), или с увеличен риск от CHD, без сравняване с честотата на нежеланите лекарствени реакции в групите на плацебо.

В популацията, изследвана за профилактично действие, честотата на прекратяването на лечението поради нежелани лекарствени реакции е 10,7 % при 581 пациенти, третирани с Optrum и 11,1 % при 584 пациенти, приемащи плацебо. При популацията, изследвана за терапевтично действие, прекратяване на терапията поради поява на каквото и да било нежелано лекарствено събитие е настъпило при 12,8 % от 2 557 пациенти лекувани с Optrum и 11,1 % от 2 576 пациенти, приемащи плацебо.

Използвана е следната конвенция за класифициране на нежеланите реакции: 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 ( $< 1/10\,000$ ).

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> <i>Нечести:</i> Тромбцитопения <sup>а</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b> <i>Чести:</i> Главоболие, включително мигрена <sup>а</sup> <i>Нечести:</i> Фатален инсулт
<b>Съдови нарушения</b> <i>Много чести:</i> вазодилатация (горещи вълни) <i>Нечести:</i> случаи на венозна тромбоемболия, вкл. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, тромбоза на вената на ретината, тромбоза на повърхностните вени, артериални тромбоемболични реакции <sup>а</sup>
<b>Стомачно-чревни нарушения</b> <i>Много чести:</i> стомашно-чревни симптоми <sup>а</sup> като гадене, повръщане, коремни болки, диспепсия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> <i>Чести:</i> обрив <sup>а</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> <i>Чести:</i> крампи на краката
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> <i>Чести:</i> Леки симптоми в гърдната жлеза като болка, увеличение и напрежение

**Общи нарушения и реакции на мястото на приложение***Много често:* Грипоподобен синдром*Често:* Периферен оток**Изследвания***Много често:* повишено кръвно налягане<sup>a</sup><sup>a</sup>Посочените реакции се базират на посмаркетингов опит.*в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

В сравнение с плацебо-третираните пациенти настъпването на вазодилатация (горещи вълни) е леко повишено при пациентките на Optrum (клинични изпитвания за профилактика на остеопороза, 2 до 8 години постменопаузални, 24,3 % Optrum и 18,2 % плацебо; клинични изпитвания за лечение на остеопороза, средна възраст 66, 10,6 % за Optrum и 7,1 % плацебо). Тази нежелана лекарствена реакция е наблюдавана най-често през първите 6 месеца от лечението и рядко се появява *de novo* след това.

В проучване на 10 101 постменопаузални жени с доказано коронарно сърдечно заболяване или с повишен риск за коронарни събития (RUTH) случаите на вазодилатация (горещи вълни) са 7,8% при пациентите, третирани с ралоксифен, и 4,7% при пациентите, третирани с плацебо.

При всички плацебо контролирани клинични изпитания на ралоксифен при остеопороза честотата на епизодите на венозна тромбоемболия, включително тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия и тромбоза на ретиналната вена е приблизително равна на 0,8 % или на 3,22 случая за 1 000 пациента годишно. Относителен риск (ОР) при пациентки, третирани с Optrum е 1,6 (Доверителен интервал (ДИ) 0,95 - 2,71) в сравнение с тези на плацебо. Вероятността за поява на тромбоемболия е най-висока през първите четири месеца от началото на терапията. Честотата на тромбофлебит на повърхностните вени е по-малка от 1 %.

В проучването RUTH събитията на венозен тромбоемболизъм се срещат с честота от около 2,0% или 3,88 случая за 1 000 пациент-години в ралоксифен-групата и 1,4% или 2,70 случая за 1 000 пациент-години в плацебо-групата. Съотношението на риска за всички случаи на ВТЕ в проучването RUTH е HR = 1,44, (1,06 – 1,95). Тромбофлебит на повърхностните вени се среща с честота от 1% в ралоксифен -групата и от 0,6% в плацебо -групата.

В проучването RUTH, ралоксифен не повлиява честотата на инсулт, сравнена с плацебо. Има обаче увеличение на смъртността поради инсулт при жени, на които е предписан ралоксифен. Честотата на смъртността от инсулт е 2,2 на 1 000 жени на година за ралоксифен спрямо 1,5 на 1 000 жени на година при плацебо (вж. точка 4.4). По време на проследяване средно от 5,6 години, 59 (1,2%) от лекуваните с ралоксифен са починали от инсулт, в сравнение с 39 (0,8 %) жени на плацебо.

Друга наблюдавана нежелана лекарствена реакция са крампи на долните крайници (5,5 % за Optrum срещу 1,9 % за плацебо от популацията, изследвана за профилактично действие и 9,2 % за Optrum срещу 6,0 % за плацебо от популацията за изследване на терапевтичен ефект). В проучването RUTH крампи на долните крайници се наблюдават при 12,1% от ралоксифен-третираните пациенти и при 8,3% от плацебо-третираните пациенти.

Грипоподобен синдром е докладван до 16,2 % при пациентки лекувани с Optrum и до 14,0 % при третираните с плацебо.

Регистрирано е и още едно отклонение, което е статистически незначимо по честота ( $p > 0,05$ ), но показва значима зависимост от дозата. Касае се за периферни отоци, които се появяват в популацията, изследвана за профилактика с честота 3,1 % при лекуваните с Optrum и 1,9 % при приемащите плацебо, а в популацията, изследвана за лечебен ефект - с честота 7,1 % за Optrum и 6,1 % за плацебото.

В проучването RUTH периферни отоци се наблюдават при 14,1% от ралоксифен-третираните пациенти и при 11,7% от плацебо-третираните пациенти, което е статистически сигнификантно. В плацебо-контролирани клинични проучвания на ралоксифен при остеопороза се съобщава за леко намаляване броя на тромбоцитите (6-10 %) по време на лечението с ралоксифен.

Регистрирани са редки случаи, на умерено повишаване на серумните нива на АЛТ и/или АСАТ, като не може да се изключи причинно-следствената връзка с употребата на ралоксифен. Подобна честота е отбелязана сред пациентите на плацебо.

В едно проучване (RUTH) на постменопаузални жени с доказано коронарно сърдечно заболяване или с повишен риск за коронарни събития настъпва допълнителна нежелана реакция на холелитиаза при 3,3% от пациентите, третиран с ралоксифен и при 2,6% от пациентите, третиран с плацебо. Честотите на холецистектомия за ралоксифен (2,3%) са статистически незначимо различни от тези при плацебо (2,0%).

При някои от клиничните изпитвания е извършено сравнение между пациенти, лекувани с Optrum (n = 317) и пациенти, подложени на непрекъсната комбинирана (n = 110) хормон-заместителна терапия (ХЗТ) и пациенти, подложени на циклична (n = 205) ХЗТ. Честотата на симптоми, свързани с млечните жлези и на маточно кръвотечение при пациентите, лекувани с ралоксифен е значително по-ниска в сравнение с честотата им при жени, лекувани по която и да е от схемите на ХЗТ.

#### 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**

При някои клинични изпитвания са прилагани дневни дози до 600 mg в течение на 8 седмици и до 120 mg в течение на 3 години. Не са съобщавани случаи на предозиране с ралоксифен при клинични проучвания.

При възрастни, симптоми на крампи в краката и замаяност са докладвани при пациенти, които приемат повече от 120 mg като еднократен прием.

При случайно предозиране при деца по-малки от 2 години, максималната докладвана доза е 180 mg. При деца симптомите на случайно предозиране включват атаксия, замаяност, повръщане, обрив, диария, тремор, и потене и повишаване на алкалната фосфатаза.

Най-високата доза при предозиране е била около 1,5 грама. Няма докладвани фатални случаи, свързани с предозиране.

За ралоксифен хидрохлорид не съществува специфичен антидот.

## **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 (СМЕР), ралоксифен действа като селективен агонист или антагонист върху естроген-зависими тъкани. Той действа като агонист върху костната тъкан и отчасти върху обмяната на холестерола (намалява нивото на общия и LDL холестерол), но няма такъв ефект върху хипоталамуса, тъканите на матката и млечните жлези.

Биологичното действие на ралоксифен, подобно на това на естрогена, се медира чрез високоафинитетно свързване с естрогенните рецептори и регулация на генната експресия. Това свързване води до диференцирана експресия в различни тъкани на множествените естроген-зависими гени. Данните показват, че естрогенният рецептор може да регулира генната експресия по най-малко два различни механизма, които са лиганд-, тъкан- и/или ген-специфични.

### *a) Действие върху скелетните кости*

Намалената био-наличност на естрогенния хормон по време на менопаузата води до повишаване на резорбцията на костно вещество, загуба на костна маса и увеличава риска от фрактури. Загубата на костна маса е особено бърз процес през първите 10 години след настъпване на менопаузата, когато компенсаторното повишаване на натрупването на костно вещество е недостатъчно, за да възстанови загубите от резорбцията. Други рискови фактори, за развитието на остеопороза включват ранно начало на менопаузата; остеопения (най-малко 1 стандартно отклонение под пиковата костна маса); фрактилна конституция; принадлежност към европейската или монголоидната раси; и фамилен анамнез за остеопороза. Заместителната терапия по правило забавя процесите на патологична костна резорбция. При жени в постменопауза, които страдат от остеопороза Ortruma намалява честотата на вертебралните фрактури, запазва количеството на костната маса и увеличава костно-минералната плътност (КМП).

На базата на тези рискови фактори, профилактика на остеопорозата с Ortruma е показана при жени в период до десет години след излизане от климактериума, при които КМП на гръбначния стълб е по-ниска с 1,0 до 2,5 стандартни отклонения от средната стойност на КМП при популацията от здрави, млади жени, имайки предвид високия риск от фрактури в резултат на остеопороза, свързан с напредналата възраст. Също така, Ortruma е показана за лечение на остеопороза или напреднала остеопороза при жени с КМП на гръбнака с 2,5 стандартни отклонения по-ниска от средната стойност на КМП за популация от здрави млади жени и/или при наличие на вертебрални фрактури, независимо от стойностите на КМП.

i) Честота на фрактурите. При изследване, проведено върху 7 705 жени в постменопауза със средна възраст 66 години и с остеопороза или остеопороза с наличие на фрактура, лечението с Ortruma в продължение на 3 години доведе до намаляване на честотата на вертебрални фрактури съответно с 47 % (ОР 0,53; Доверителен интервал (ДИ) 0,35, 0,79;  $p < 0=0,001$ ) и с 31 % (ОР 0,69; ДИ 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ). Би трябвало 45 жени, страдащи от остеопороза или 15 жени с остеопороза плюс наличие на фрактура да бъдат лекувани с Ortruma в продължение на 3 години, за да може да се предотврати появата на една или повече нови вертебрални фрактури. Лечение с Ortruma за 4 години намалява случаите на вертебрални фрактури до 46% (ОР 0,54, ДИ 0,38, 0,75) и 32% (ОР 0,68, ДИ 0,56, 0,83) при пациенти с остеопороза или остеопороза при налична фрактура респективно. Само през четвъртата година Ortruma намалява риска от нови вертебрални фрактури до 39 % (ОР 0,61, ДИ 0,43, 0,88). Не е показан ефект върху невертебралните фрактури. От 4-тата до 8-та година на пациентите е разрешен прием на бифосфонати, калцитонин и флуориди. и всички пациенти, включени в това изследване, са получавали като добавка калций и витамин D. В изпитването RUTH общия брой на клинични фрактури е наблюдаван като вторичен критерий Ortruma намалява случаите на клинични вертебрални фрактури с 35% в сравнение с плацебо (HR 0, 65, ДИ 0,47 0,89). Тези резултати могат да бъдат объркани с основната разлика в КМП и вертебралните фрактури. Няма разлика между двете третирани групи по отношение новите

невертебрални фрактури. По време на цялото проучване е разрешена употребата на други лекарства, повлияващи костната активност.

ii) Костно-минерална плътност (КМП): Ефикасността на Optrum веднъж дневно при жени в постменопауза не по-възрастни от 60 години и със запазена или отстранена матка е установена за период на двегодишно лечение. Постменопаузата при тези жени е от 2 до 8 години. В три от клиничните изпитвания са включени общо 1 764 жени след климактериума, които са лекувани с Optruma плюс калциеви добавки или с плацебо плюс калциеви добавки. За едното от тези изпитвания са подбрани жени с хистеректомия. Optruma предизвиква значимо покачване на костната плътност на таза и гръбначния стълб, както и на тоталната минерална маса в организма, в сравнение с плацебото. Това покачване обикновено е изразено в 2 %-но увеличаване на КМП, в сравнение с плацебо ефекта. Подобно нарастване на КМП е наблюдавано при терапевтичната популация, получаваща Optruma за период до 7 години. При изпитването за профилактично действие процентът на участниците, при които се установи увеличаване или намаляване на КМП по време на прилагането на ралоксифен е както следва: за гръбначния стълб 37 % с намаляване и 63 % с увеличаване; и за таза като цяло 29 % с намаляване и 71 % с увеличаване.

iii) Кинетика на калция. Optruma и естрогенът имат подобно действие върху ремоделирането на костите и калциевата обмяна. Действието на Optruma се свързва с намалена костна резорбция и позитивиране на общия калциев баланс с 60 mg дневно, предимно като резултат от намаляване на излъчването на калций с урината.

iv) Хистоморфометрия (качество на костната тъкан). При изследвания за сравняване на действието на Optruma с действието на естрогени е установено, че костната тъкан от пациентите, третирани с Optruma или с естроген е с нормална хистология и няма данни за дефекти в минерализацията или вътъкана фиброза в костната тъкан или костния мозък.

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; с намаляване на резорбцията на костно вещество, установено чрез изследване на кинетиката на радиоактивен изотоп на калция; с увеличаване на КМП; и с намаляване на честотата на фрактурите.

#### *б) Влияние върху липидната обмяна и риска от сърдечносъдови заболявания*

Клиничните изпитвания показват, че дневната доза от 60 mg Optruma значително намалява количеството на общия холестерол (от 3 до 6 %) и LDL холестерола (4 до 10 %). При жените с най-високи изходни нива на холестерола това понижение е най-голямо. Концентрациите на холестерола от липопротеините с висока плътност (HDL) и на триглицеридите не показват значителни промени. След 3 годишно лечение с Optruma намалява фибриногенът (6,71 %). При изпитванията за лечение на остеопорозата необходимост от започване на хиполипидемична терапия се появи при значително по-малък брой пациенти, третирани с Optruma в сравнение с плацебо.

Лечение с Optruma в продължение на 8 години не повлиява значително риска от кардиоваскуларни случаи при пациентки, включени в изпитването за лечение на остеопороза. Подобно, в проучването RUTH ралоксифен не влияе на разпространението на инфаркта на миокарда, хоспитализираните за остър коронарен синдром, инсулт или общата смъртност, включително общата кардиоваскуларна смъртност, в сравнение с плацебо (за увеличаване на риска от фатален инсулт вж. точка 4.4).

Установено е, че относителния риск за възникване на венозна тромбоемболия при лекуваните с ралоксифен е 1,60 (ДИ 0,95, 2,71) при сравняване тези на плацебо, а при сравняване с лекуваните с

естроген или хормон-заместителна терапия тя е 1,0 (ДИ 0,3, 6,2). Вероятността от появата на тромбоемболии е най-голяма през първите четири месеца от началото на лечението.

*в) Влияние върху ендометриума и тазовото дъно*

При клиничните изпитвания е установено, че Optrum не стимулира ендометриума на постклимактеричната матка. В сравнение с плацебо, ралоксифен не предизвиква маркиране или маточно кръвотечение, или хиперплазия на ендометриума. Преценени са резултатите от близо 3 000 трансвагинални ехографски изследвания на 831 жени от всички групи, според различната дозировка. При жените, приемали ралоксифен дебелината на ендометриума, без изключения, е неразличима от тази при третираните с плацебо. След лечение в продължение на 3 години е установено увеличаване на дебелината на ендометриума с най-малко 5 mm, според данните от трансвагиналната ехография при 1,9 % от 211 жени, третирани с ралоксифен в доза 60 mg/ден, в сравнение с 1,8 % от 219 жени, които са получавали плацебо. Не е установена разлика между групите, приемащи ралоксифен и плацебо по отношение на честотата на регистриране на маточни кръвотечения.

Биопсично изследване на ендометриума, направено шест месеца след началото на лечение с Optrum в доза 60 mg/ден показва наличие на непролиферативен ендометриум при всички изследвани. Освен това, при изпитвания, при които Optrum е прилагана в 2,5 пъти по-висока от препоръчителната дневна доза не са установени данни за ендометриална пролиферация или за нарастване на обема на матката.

При клиничните изпитвания за лечение на остеопороза, дебелината на ендометриума е определяна ежегодно в продължение на 4 години за извадка от изследваната популация (1 644 пациента). Стойностите на дебелината на ендометриума, измерени при жени след 4 годишен курс на лечение с Optrum не се различава от първоначално измерените стойности. Не е установена разлика между честотата на вагиналните кръвотечения (маркиране) или вагиналните течения при третираните с Optrum и с плацебо. Броят на жените, при които се наложи хирургична интервенция по повод пролапс на матката е по-малък при третираните с Optrum, в сравнение с този при третираните с плацебо. Данните за безопасност в течение на три годишно лечение с ралоксифен предполагат, че лечението с ралоксифен не увеличава разхлабването на тазовото дъно и хирургичната корекция на тазовото дъно.

Прилаган в продължение на 4 години, ралоксифенът не увеличава риска от появата на злокачествени тумори на ендометриума или яйчниците. При жени в постменопауза, подложени на лечение с ралоксифен в продължение на 4 години за поява на ендометриални полипи се съобщава в 0,9% от случаите, в сравнение с 0,3% при жените, приемали плацебо.

*г) Влияние върху млечните жлези*

Optrum не оказва стимулиращ ефект върху тъканите на гърдата. При всички проведени клинични изпитвания, контролирани с плацебо групи, Optrum е неразличима от плацебо по отношение на честотата и тежестта на симптомите от страна на млечните жлези (липса на набъбване, напрежение или болка в гърдите).

По време на 4-годишно клинично изпитване за лечение на остеопороза (включващо 7 705 пациенти), лечението с Optrum, сравнено с плацебо намалява риска от общ рак на гърдата до 62% (ОР 0,38, ДИ 0,21, 0,69), и риска от инвазивен рак на гърдата 71% (ОР 0,29, ДИ 0,13, 0,58) и риска от инвазивен естроген-рецептор позитивен рак на гърдата (ЕР) до 79% (ОР 0,21, ДИ 0,07, 0,50). Optrum не влияе върху вероятността за поява на естроген-независими злокачествени тумори на гърдата. Тези наблюдения са в подкрепа на заключението, че ралоксифенът не проявява вътрешна естроген-агонистична активност върху тъканите на млечната жлеза.

д) *Ефекти върху познавателните функции*

Не са наблюдавани нежелани лекарствени ефекти, засягащи познавателните функции.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ралоксифен се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсорбират се приблизително 60 % от перорално приетата доза. Глюкуронида се в значителна степен преди да достигне системното кръвообращение. Абсолютната био-наличност на ралоксифена е 2 %. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация и био-наличност зависят от метаболизирането в организма и от ентерохепаталния кръговрат на ралоксифен и глюкуронидите му.

### Разпределение

Ралоксифен има голям обем на разпределение в организма. Обемът на разпределение не зависи от дозата. Ралоксифен има висока степен на свързване с плазмените белтъци (98-99 %).

### Биотрансформация

При първично преминаване през черния дроб, голяма част от ралоксифен конюгира с глюкуронова киселина до следните метаболити: ралоксифен-4'-глюкуронид, ралоксифен-6-глюкуронид и ралоксифен-6',4-диглюкуронид. Не са открити други метаболити. Неглюкурониран ралоксифен представлява по-малко от 1 % от общата концентрация на ралоксифена и глюкуронидите му. Нивото на ралоксифен се поддържа чрез ентерохепатален кръговрат, като плазменият му полуживот достига 27,7 часа.

На базата на резултатите от перорално прилагане на еднократна доза ралоксифен са изведени фармакокинетичните показатели за многократните дози. Увеличаване на дозата на ралоксифена води до по-малко от пропорционално увеличение на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето (AUC).

### Елиминиране

Почти цялата приета доза ралоксифен и глюкуронидите му се отделят от организма за 5 дни предимно с изпражненията, като с урината се отделят по-малко от 6 %.

### Специални популации

Бъбречна недостатъчност - По-малко от 6 % от цялата приета доза се отделя с урината. При популационно фармакокинетично проучване е установено, че намаляване с 47 % на креатининовия клирънс преизчислен за телесна маса води до намаляване на клирънса на ралоксифен със 17 % и до намаляване на клирънса на конюгатите на ралоксифен с 15 %.

Чернодробна недостатъчност - Фармакокинетиката на еднократна доза ралоксифен, приложена при пациенти с цироза и лека степен на чернодробна недостатъчност (клас А по Child-Pugh) е сравнена с тази при здрави индивиди. Плазмените концентрации на ралоксифен са приблизително 2,5 пъти по-високи от тези при контролите и показват корелация с концентрацията на билирубина.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване за канцерогенност при плъхове, с продължителност 2 години, е наблюдавано повишаване на честотата на тумори на яйчника, произхождащи от гранулозотекалните клетки при високи дози (279 mg/kg/дневно) при женски животни. Био-наличността (AUC) на ралоксифена при тази група е приблизително 400 пъти по-висока, отколкото при жени в постменопауза, които приемат по 60 mg дневно. При изследване на канцерогенността при мишки в продължение на 21 месеца, е наблюдавано увеличение на честотата на тумори на тестиса, произхождащи от интерстициалните клетки, както и на честотата на аденомите и аденокарциномите на простатата при мъжки животни, третирани с 41 или 210 mg/kg, а така също и на честотата на лейомиобластомата на простатата при мъжки животни, третирани с 210 mg/kg. При женски мишки е наблюдавано увеличаване на честотата на тумори на яйчника при групите, третирани с 9 до 242 mg/kg (AUC, равна на 0,3 до 32 пъти от AUC при хората), включващо развитие на доброкачествени и злокачествени тумори от гранулозотекален произход, и доброкачествени тумори с епителнален произход. При тези изследвания женските гризачи са подложени на лечение през репродуктивната си възраст и при запазени функции на яйчниците, когато са много чувствителни към хормонална стимулация. За разлика от високата степен на чувствителност на яйчниците при тези модели, яйчниците при човека след климактериума са относително нечувствителни към стимулация с хормони на размножаването.

Ралоксифен не показва генотоксичност при нито една от множеството тест системи, върху които е изследван.

Влиянието върху репродуктивните функции и процесите на развитие, наблюдавани при животни съответства на известните фармакологични свойства 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 междукламерната преграда, които са с ниска честота ( $\geq 0,1$  mg/kg), както и хидроцефалия ( $\geq 10$  mg/kg). При плъхове са наблюдавани ретардация на развитието на зародиша, вълнообразно нагънати ребра и вдлъбване на бъбреците ( $\geq 1$  mg/kg).

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Повидон

Полисорбат 80

Лактоза

Лактоза монохидрат

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Титанов диоксид (E 171)

Полисорбат 80  
Хипромелоза  
Макрогол 400  
Карнубски восък

Мастило:

Шелак  
Пропиленгликол  
Индиго кармин (Е 132)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се замразява.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Optrum са опаковани в блистери от поливинилхлорид (PVC) / полиетилен (PE) / полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) или в бутилки от полиетилен с висока плътност. Кутиите с блистерите съдържат 14 и 28 или 84 таблетки. Бутилки, съдържащи 100 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Указания за употреба и изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Rapendorpseweg 83  
3528 VJ Utrecht  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/074/001  
EU/1/98/074/002  
EU/1/98/074/003  
EU/1/98/074/004

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

Дата на първо разрешаване: 5 август 1998 г.

Дата на последно подновяване: 11 август 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ДД месец ГГГГ

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly SA  
Avda de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Испания

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на **ПАДБ** за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА, КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКАТА:**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

OPTRUMA 60 mg филмирани таблетки  
ралоксифен хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ралоксифен хидрохлорид, еквивалентен на 56 mg ралоксифен

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза

За допълнителна информация, вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годно до: {ММ/ГГГГ}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригинална опаковка.  
Да не се замразява.

**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**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Rapendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/074/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Optruma

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ С БЛИСТЕРИ С ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ:**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

OPTRUMA 60 mg филмирани таблетки  
ралоксифен хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg ралоксифен хидрохлорид, еквивалентен на 56 mg ралоксифен

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза

За допълнителна информация, вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорална употреба  
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годно до: {ММ/ГГГГ}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригинална опаковка.  
Да не се замразява.

**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**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Rapendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/074/001 14 филмирани таблетки  
EU/1/98/074/002 28 филмирани таблетки  
EU/1/98/074/003 84 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Optruma

**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 ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР (ВСИЧКИ ОПАКОВКИ С БЛИСТЕРИ):**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

OPTRUMA 60 mg филмирани таблетки  
ралоксифен хидрохлорид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Lilly

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**5. ДРУГО**



**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Optruma 60 mg филмирани таблетки** ралоксифен 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 единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното 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.

#### **Какво съдържа тази листовка**

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

#### **1. Какво представлява Optruma и за какво се използва**

Optruma съдържа активно вещество ралоксифен хидрохлорид.

Optruma се използва за лечение и профилактика на остеопороза при жени в постменопауза. Optruma намалява вероятността от счупване на прешлените на гръбначния стълб при жени с остеопороза в постменопауза. Няма данни, че препаратът може да намали риска от счупване на костите на таза.

#### Как действа Optruma

Optruma принадлежи към група нехормонални лекарства, наречени Селективни Модулатори на Естрогенните Рецептори (СМЕР). Когато жената навлезе в менопауза, нивото на женския полов хормон, естрогена, намалява. Optruma имитира някои от полезните ефекти на естрогена след настъпване на менопаузата.

Остеопорозата е заболяване, при което костите стават по-тънки и чупливи - това заболяване се среща най-често при жени след менопауза. Въпреки, че отначало може да няма никакви симптоми, ако страдате от остеопороза, костите Ви стават по-податливи на счупвания, които най-често засягат прешлените на гръбнака, тазовите кости и китките, а освен това тя може да е причина и за болки в гърба, намаляване на ръста и появата на гърбица.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Optrumа

### Не приемайте Optrumа:

- Ако се лекувате или в миналото сте лекувани по повод кръвни съсиреци в краката (дълбока венозна тромбоза), в белите дробове (белодробна емболия) или в очите (тромбоза на вената на ретината).
- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ралоксифен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако все още има възможност да забременеете, Optrumа може да навреди на нероденото Ви дете.
- Ако имате чернодробно заболяване (напр. цироза, леко чернодробно увреждане или холестатична жълтеница).
- Ако имате тежки проблеми с бъбреците.
- Ако имате вагинално кръвотечение с неизяснен произход. Това трябва да бъде преценено от Вашия лекар.
- Ако имате активен тумор на матката, тъй като опитът от прилагането на Optrumа при жени с тези заболявания е недостатъчен.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Optrumа.

- Ако сте временно обездвижени. Например, ако се придвижвате с инвалидна количка, или когато е необходимо да постъпите на лечение в болница, или трябва да бъдете на легло, докато се възстановявате от операция или някакво внезапно заболяване, тъй като това може да увеличи риска от кръвни съсиреци (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, тромбоза на вената на ретината).
- Ако сте прекарвали мозъчно-съдов инцидент (напр. инсулт), или Вашият лекар Ви е казал, че има висок риск за това.
- Ако имате чернодробно заболяване
- Ако страдате от рак на гърдата, тъй като има недостатъчен опит от употребата на Optrumа при жени с това заболяване.
- Ако сте на перорално лечение с естрогени.

Вероятно Optrumа няма да причини вагинално кървене, така че ако се появи вагинално течение по време на лечението с Optrumа, то е неочаквано. Вие трябва да се прегледате при Вашия лекар.

Optrumа не лекува симптоми на постменопаузата като горещи вълни.

Optrumа намалява общия холестерол и LDL (“лошия”) холестерол. Като цяло тя не изменя триглицеридите или HDL (добрия) холестерол. Обаче, ако в миналото сте приемали естроген и сте имали значително повишаване на триглицеридите, вие трябва да го кажете на Вашия лекар преди да започнете да приемате Optrumа.

### Optrumа съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към лактоза, вид захар, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

### Други лекарства и Optrumа

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако по повод на сърдечни заболявания се лекувате с дигиталисови препарати или с антикоагуланти, например варфарин, за предотвратяване на кръвосъсирване, може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на тези медикаменти.

Кажете на Вашия лекар, ако приемате холестирамин, който се използва главно като понижаващо мастите лекарство, тъй като Optruma може да не действа достатъчно добре.

### **Бременност и кърмене**

Optruma е предназначена за лечение само на жени след климактериума и не трябва да се употребява от жени, които все още могат да имат деца. Optruma може да увреди Вашето неродено дете.

Не употребявайте Optruma ако кърмите, тъй като препаратът може да се отделя в майчиното мляко.

### **Шофиране и работа с машини**

Optruma няма или повлиява незабележимо способността за шофиране или работата с машини.

## **3. Как да приемате Optruma**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.

Дневната доза е една таблетка. 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. Можете да я взимате по време на хранене или без храна.

Таблетките са за перорално приложение.

Глътнете таблетката цяла. Ако желаете, можете да я преглътнете с чаша вода. Не чупете и не трошете таблетката преди да я приемете. Счупената или разтрошена таблетка може да има лош вкус и има възможност да получите неправилна доза.

Вашият лекар ще определи колко дълго да продължи лечението с Optruma. Той може да Ви посъветва като допълнение да взимате калциеви препарати и витамин Д.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Optruma**

Кажете на Вашия лекар или фармацевт. Ако сте приели повече Optruma отколкото трябва, Вие можете да получите крампи на краката или виене на свят.

### **Ако сте пропуснали да приемете Optruma**

Вземете една таблетка веднага след като се сетите и продължете приема, както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Optruma**

Първо трябва да уведомите Вашия лекар.

Много е важно да продължите да приемате Optruma толкова дълго, колкото Ви е предписано от лекаря. Optruma може да лекува или да Ви предпазва от остеопороза само ако продължите да приемате таблетките.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции, наблюдавани при Optuma, са леки.

Много честите нежелани реакции (засягат повече от 1 на 10 потребители) са:

- Горещи вълни (вазодилатация)
- Грипоподобен синдром
- Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, болки в корема и стомашно разстройство
- Повишено кръвно налягане

Чести нежелани реакции (засягат от 1 до 10 на 100 потребители) са:

- Главоболие включително мигрена
- Крампи на краката
- Подуване на ръцете, ходилата и подбедриците (периферни отоци)
- Камъни в жлъчния мехур
- Обрив
- Леки симптоми в гръдната жлеза като болка, увеличение и напрежение

Нечести нежелани реакции (засягат от 1 до 10 на 1 000 потребители) са:

- Повишен риск от кръвни съсиреци в краката (дълбока венозна тромбоза)
- Повишен риск от кръвни съсиреци в белия дроб (белодробен емболизъм)
- Повишен риск от кръвни съсиреци в очите (тромбоза на ретиналната вена)
- Кожата около вената е червена и болезнена (тромбофлебит на повърхностните вени)
- Кръвен съсирек в артерия (например инсулт, включително повишен риск от смърт в следствие на инсулт)
- Намаляване броя на тромбоцитите в кръвта

В редки случаи по време на лечение с Optuma могат да се повишат нивата на чернодробните ензими в кръвта.

#### 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 [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Optuma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте след изтичане срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригинална опаковка. Не замразявайте.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Optruma**

- Активното вещество е ралоксифен хидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 60 mg ралоксифен хидрохлорид, което е еквивалентно на 56 mg ралоксифен.
- Другите съставки са:

Ядро на таблетката: повидон, полисорбат 80, лактоза, лактоза монохидрат, кросповидон, магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката: титанов диоксид (E 171), полисорбат 80, хипромелоза, макрогол 400, карнубски восък.

Мастило: шеллак, пропилен гликол, индиго кармин (E 132).

### **Как изглежда Optruma и какво съдържа опаковката**

Optruma представлява бели, овални филмирани таблетки, обозначени с номер 4 165. Опаковани са в блистери или бутилки. Кутиите с блистери съдържат 14, 28 или 84 таблетки. Бутилките съдържат 100 таблетки. Не всички опаковки могат да са на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

### **Производител**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Испания.

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

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: +34-91-663 50 00

**France**

Pierre Fabre Médicament  
Tél: + 33-(0) 1 49 10 80 00

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

A Menarini  
Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Дата на последно преразглеждане на листовката: MM/ГГГГ**

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