

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ortruma 60 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ελεύθερης βάσης ραλοξιφαίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει λακτόζη (149.40 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο

Ελλειψοειδούς σχήματος, λευκά δισκία, με εντυπωμένο τον κωδικό 4165 στη μία επιφάνεια.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ortruma ενδείκνυται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών, αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου έχει αποδειχθεί.

Έχοντας καταλήξει στην επιλογή του Ortruma ή άλλων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων, σε συγκεκριμένη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, στις επιδράσεις στην μήτρα και στο μαστικό ιστό, καθώς και στους κινδύνους και στα οφέλη του καρδιαγγειακού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ημερησίως από του στόματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα. Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου αυτής, το Ortruma προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση.

Γενικά, συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D συστήνεται να λαμβάνονται από γυναίκες με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας στα ανωτέρω.

#### *Ηλικιωμένοι:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στις ηλικιωμένες γυναίκες.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Το Ortruma δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Το Ortruma πρέπει να χορηγείται με προσοχή, σε ασθενείς με μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία:*

Το Ortruma δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Το Ortruma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ανεξαρτήτως ηλικίας. Δεν υπάρχει ενδεδειγμένη χρήση του Ortruma στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν (βλ. παράγραφο 4.6).

Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE), περιλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών.

Ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης.

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ανεξήγητη αιμορραγία από τη μήτρα.

Το Ortruma δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρκίνου ενδομητρίου, καθώς η ασφάλεια σ' αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ραλοξιφαίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, ο οποίος είναι παρόμοιος με τον αναφερόμενο κίνδυνο που σχετίζεται με την χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Η σχέση κινδύνου-οφέλους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με κίνδυνο για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια οποιασδήποτε αιτιολογίας. Το Ortruma πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νόσου ή κατάστασης η οποία οδηγεί σε παρατεταμένο διάστημα ακινησίας. Διακοπή της αγωγής πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως στην περίπτωση της παραπάνω κατάστασης, ή 3 ημέρες πριν συμβεί η ακινησία. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου παρά μόνον εάν η αρχική κατάσταση έχει αποδράσει και η ασθενής έχει πλήρως κινητοποιηθεί.

Σε μία μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαπιστωμένη στεφανιαία καρδιοπάθεια ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, η ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, της συνολικής θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εν τούτοις, υπήρξε αύξηση θανάτων λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες, που έλαβαν ραλοξιφαίνη. Η επίπτωση της θνησιμότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 2.2 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν ραλοξιφαίνη έναντι 1.5 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (βλ. παράγραφο 4.8). Το εύρημα αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν συνταγογραφείται η ραλοξιφαίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή με άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως παροδική ισχαιμική προσβολή ή κολπική μαρμαρυγή.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου. Κάθε αιμορραγία από τη μήτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ortruma είναι μη αναμενόμενη και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως από ειδικευμένο ιατρό. Οι δύο πλέον συχνές διαγνώσεις συνδεδεμένες με αιμορραγία της μήτρας, κατά τη θεραπεία με ραλοξιφαίνη, ήταν η ατροφία ενδομητρίου και ο καλοήθης πολύπους ενδομητρίου. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ραλοξιφαίνη για τέσσερα έτη, καλοήθης πολύπους ενδομητρίου έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0,9 % συγκριτικά με ποσοστό 0,3 % σε γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η ραλοξιφαίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Εφάπαξ δόσεις της ραλοξιφαίνης χορηγούμενες σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ελαφρά ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) επιφέρουν συγκεντρώσεις της ραλοξιφαίνης στο πλάσμα περίπου 2,5 φορές ανώτερες της ομάδας ελέγχου. Η αύξηση συσχετίστηκε με την συγκέντρωση της ολικής χολερυθρίνης. Επομένως το Ortruma δεν συνιστάται να λαμβάνεται από ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η ολική χολερυθρίνη του ορού, η γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση, η αλκαλική φωσφατάση, ALT και AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα.

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα δηλώνουν ότι σε ασθενείς με ιστορικό υπερ-τριγλυκεριδαιμίας (>5,6 mmol/l) προκαλούμενη από τη λήψη οιστρογόνων από του στόματος, η χορήγηση ραλοξιφαίνης μπορεί να συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στον ορό. Σε ασθενείς με αυτό το ιστορικό, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό θα πρέπει να ελέγχονται κατά την διάρκεια της αγωγής με ραλοξιφαίνη.

Η ασφάλεια χορήγησης Ortruma σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη ταυτόχρονη χορήγηση Ortruma και φαρμάκων για τη θεραπεία του πρώιμου ή προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επομένως, το Ortruma θα πρέπει να χορηγείται, για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, μόνο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, περιλαμβανομένης και της επικουρικής θεραπείας.

Καθώς τα δεδομένα ασφάλειας σχετικά με τη συγχορήγηση της ραλοξιφαίνης με οιστρογόνα χορηγούμενα συστηματικά είναι περιορισμένα, η συγχορήγηση αυτή δεν συνιστάται.

Το Ortruma δεν επιδρά στην μείωση της αγγειοδιαστολής (εξάψεις), ή άλλων συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης που σχετίζονται με την έλλειψη οιστρογόνων.

Το Ortruma περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές όπως η δυσανεξία της γαλακτόζης, η ανεπάρκεια της λακτάσης ή η δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη χορήγηση είτε ανθρακικού ασβεστίου ή υδροξειδίου μαγνησίου και αργιλίου, τα οποία περιέχονται στα αντιόξινα, δεν επηρεάζει τη συστηματική λήψη της ραλοξιφαίνης.

Η σύγχρονη χορήγηση της ραλοξιφαίνης και της βαρφαρίνης δεν μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες αυτών των ουσιών. Παρόλα αυτά μικρές μειώσεις στο χρόνο προθρομβίνης έχουν παρατηρηθεί και εάν η ραλοξιφαίνη χορηγείται ταυτόχρονα με βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα κουμαρίνης, ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται. Επιδράσεις επί του χρόνου προθρομβίνης μπορεί να εμφανισθούν για αρκετές εβδομάδες εάν η θεραπεία με Ortruma ξεκινά σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρίνη.

Η ραλοξιφαίνη δεν επιδρά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μεθυλοπρεδνιζολόνης όταν αυτή χορηγείται σε εφάπαξ δόση.

Η ραλοξιφαίνη δεν επηρεάζει την AUC της διγοξίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η C<sub>max</sub> της διγοξίνης αυξήθηκε κατά λιγότερο από 5%.

Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης φαρμάκων στη συγκέντρωση της ραλοξιφαίνης στο πλάσμα αξιολογήθηκε στις κλινικές μελέτες πρόληψης και θεραπείας. Συχνά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλάμβαναν: παρακεταμόλη, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα (όπως ακετυλσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη και ναπροξίνη), από του στόματος αντιβιοτικά, H1 ανταγωνιστές, H2 ανταγωνιστές και βενζοδιαζεπίνες. Μη κλινικά σχετικά ευρήματα της συγχορήγησης αυτών των παραγόντων στην συγκέντρωση της ραλοξιφαίνης στο πλάσμα έχουν προσδιορισθεί.

Η συγχορήγηση με ενδοκοιλιακά σκευάσματα οιστρογόνων ήταν ανεκτή στα προγράμματα των κλινικών μελετών, όταν κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση αυτών για τη θεραπεία των συμπτωμάτων κοιλιακής ατροφίας. Συγκριτικά με τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), δεν παρατηρήθηκε αυξημένη χρήση αυτών των σκευασμάτων στις ασθενείς οι οποίες έλαβαν Ortruma.

*In vitro*, η ραλοξιφαίνη δεν επιδρά στην πρωτεϊνική δέσμευση της βαρφαρίνης, της φαινουϊνης ή της ταμοξιφαίνης.

Η ραλοξιφαίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με χολεστυραμίνη (ή με άλλες ρετίνες-ανταλλαγής ιόντων) η οποία ελαττώνει σημαντικά την απορρόφηση και τον εντεροηπατικό κύκλο της ραλοξιφαίνης.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραλοξιφαίνης ελαττώνονται με τη συγχορήγηση με αμπικιλίνη. Παρόλα αυτά, επειδή η συνολική απορρόφηση και ο ρυθμός απομάκρυνσης της ραλοξιφαίνης δεν επηρεάζονται, η ραλοξιφαίνη μπορεί να συγχορηγείται με αμπικιλίνη.

Η ραλοξιφαίνη αυξάνει ελάχιστα τις συγκεντρώσεις των συνδεδεμένων με σφαιρίνες ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των συνδεδεμένων με σφαιρίνες ορμονών του φύλλου (SHBG), της συνδεδεμένης με σφαιρίνη θυροξίνης (TBG), των συνδεδεμένων με σφαιρίνη κορτικοστεροειδών (CBG), με αντίστοιχες αυξήσεις της συνολικής συγκέντρωσης των ορμονών. Οι μεταβολές αυτές δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των ελεύθερων ορμονών.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Το Ortruma προορίζεται για χρήση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Το Ortruma δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν. Η ραλοξιφαίνη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Εάν το φαρμακευτικό αυτό προϊόν χρησιμοποιηθεί κατά λάθος κατά τη διάρκεια της κύησης ή η ασθενής συλλάβει ενώ λαμβάνει αυτό, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τις δυνητικές βλάβες στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραλοξιφαίνη/οι μεταβολίτες της ραλοξιφαίνης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, η κλινική χρήση του, δεν ενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες. Το Ortruma ενδέχεται να επιδράσει στην ανάπτυξη του βρέφους.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η ραλοξιφαίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### *α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας*

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό θεραπεία με Ortruma σε κλινικές μελέτες ήταν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4), τα οποία παρατηρήθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών υπό θεραπεία.

##### *β. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα*

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης οι οποίες περιλάμβαναν περισσότερες από 13.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η διάρκεια της

θεραπείας στις μελέτες αυτές κυμαινόταν από 6 έως 60 μήνες. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών συνήθως δεν απαιτούσε την διακοπή της θεραπείας.

Οι συχνότητες των αναφορών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπολογίστηκαν από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες (περιλαμβάνουν συνολικά 15.234 ασθενείς, 7.601 υπό αγωγή με ραλοξιφαίνη 60 mg και 7.633 υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση ή με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, χωρίς σύγκριση με τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες λήψης εικονικού φαρμάκου (placebo).

Στον πληθυσμό ασθενών για την πρόληψη, διακοπή της θεραπείας λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε σε ποσοστό 10,7 % από τις 581 ασθενείς οι οποίες έλαβαν Ortruma και σε ποσοστό 11,1 % από τις 584 ασθενείς οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στον πληθυσμό ασθενών για τη θεραπεία, διακοπή της θεραπείας λόγω των κλινικά ανεπιθύμητων περιστατικών εμφανίστηκε σε ποσοστό 12,8 % από τις 2.557 ασθενείς οι οποίες έλαβαν Ortruma και σε ποσοστό 11,1 % από τις 2.576 ασθενείς οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Οι ακόλουθοι ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> <i>Όχι συχνές:</i> Θρομβοπενία <sup>a</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b> <i>Συχνές:</i> Κεφαλαλγία, περιλαμβανομένης και της ημικρανίας <sup>a</sup> <i>Όχι συχνές:</i> Θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
<b>Αγγειακές διαταραχές</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Αγγειοδιαστολή (εξάψεις) <i>Όχι συχνές:</i> Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, Αρτηριακό θρομβοεμβολικό επεισόδιο <sup>a</sup>
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b> <i>Πολύ συχνές:</i> γαστρεντερικά συμπτώματα <sup>a</sup> όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b> <i>Συχνές:</i> Εξάνθημα <sup>a</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> <i>Συχνές:</i> Κράμπες κάτω άκρων
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b> <i>Συχνές:</i> Ήπια συμπτώματα από το μαστό <sup>a</sup> όπως πόνο, πρήξιμο και ευαισθησία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Συμπτώματα προσομοιάζοντα γρίπης <i>Συχνές:</i> Περιφερικό οίδημα
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> <i>Πολύ συχνές:</i> Αυξημένη αρτηριακή πίεση <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που προστίθενται βάσει της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

#### γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), η συχνότητα εμφάνισης της αγγειοδιαστολής (εξάψεις) παρουσιάστηκε ελάχιστα αυξημένη στις ασθενείς οι οποίες έλαβαν Ortruma (στις κλινικές μελέτες της πρόληψης της οστεοπόρωσης, 2 έως 8 έτη μετά την εμμηνόπαυση: ποσοστό 24,3 % στην ομάδα-Ortruma και 18,2 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), ενώ στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, με μέση ηλικία ασθενών -66 έτη: ποσοστό 10,6 % στην ομάδα-Ortruma και 7,1 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo)). Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια ήταν περισσότερο συχνή κατά τους αρχικούς 6 μήνες της θεραπείας και σπάνια παρατηρήθηκε *de novo* μετά τη χρονική αυτή περίοδο.

Σε μελέτη 10,101 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με διαπιστωμένη στεφανιαία καρδιοπάθεια ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων (RUTH), η εμφάνιση αγγειοδιαστολής (εξάψεων) ήταν 7.8% στις ασθενείς, που λάμβαναν ραλοξιφαίνη και 4.7% στις ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες της ραλοξιφαίνης για την οστεοπόρωση, τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών, εμφανίστηκαν με συχνότητα περίπου 0,8 % ή 3,22 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Σχετικός κίνδυνος του 1,60 (CI 0,95, 2,71) παρατηρήθηκε στις ασθενείς οι οποίες ελάμβαναν Ortruma συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo). Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερος κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας. Επιφανειακή φλεβική θρομβοφλεβίτις αναφέρθηκε με συχνότητα λιγότερο από 1 %.

Στη μελέτη RUTH, τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν με συχνότητα περίπου 2.0% ή 3.88 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα υπό ραλοξιφαίνη και 1.4% ή 2.70 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός κίνδυνος (HR hazard ratio) για όλα τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (VTE) στη μελέτη RUTH ήταν HR = 1.44, (1.06 – 1.95). Επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα εμφανίστηκε με συχνότητα 1% στην ομάδα υπό ραλοξιφαίνη και 0.6% στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη RUTH, η χορήγηση της ραλοξιφαίνης δεν επηρέασε τη συχνότητα εμφάνισης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Ωστόσο εμφανίστηκε αύξηση των θανάτων εξαιτίας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στις γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφαίνη. Η θνησιμότητα των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν 2,2 ανά 1.000 γυναίκες ετησίως στην ομάδα υπό ραλοξιφαίνη έναντι 1,5 ανά 1.000 γυναίκες ετησίως στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (placebo) (βλέπε παράγραφο 4.4). Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 5,6 ετών, 59 (1,2%) γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ραλοξιφαίνη έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με 39 (0,8%) γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo).

Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία έχει εμφανισθεί ήταν κράμπες κάτω άκρων (5,5 % για την ομάδα -Ortruma και 1,9 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της πρόληψης, και 9,2 % για την ομάδα -Ortruma και 6,0 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της θεραπείας). Στη μελέτη RUTH, κράμπες των κάτω άκρων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 12.1% των ασθενών υπό ραλοξιφαίνη και σε ποσοστό 8.3% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο.

Συμπτώματα προσομοιάζοντα γρίπης έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 16,2 % των ασθενών που έλαβαν Ortruma και σε ποσοστό 14,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

Μια περαιτέρω μεταβολή έχει παρατηρηθεί, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p > 0,05$ ), αλλά εμφάνισε σημαντική δόσο-εξαρτώμενη τάση. Πρόκειται για το περιφερικό οίδημα το οποίο παρουσιάστηκε στον πληθυσμό των ασθενών κατά την πρόληψη με συχνότητα 3,1% στις γυναίκες που ελάμβαναν Ortruma και 1,9 % στις γυναίκες που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και στον πληθυσμό των ασθενών κατά την θεραπεία με συχνότητα 7,1 % στις γυναίκες που ελάμβαναν Ortruma και 6,1 % στις γυναίκες που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη RUTH, περιφερικό οίδημα εμφανίστηκε σε ποσοστό 14.1% των ασθενών που έλαβαν ραλοξιφαίνη και σε ποσοστό 11.7% των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό.

Ελαφρά πτώση (6-10 %) στον αριθμό των αιμοπεταλίων έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραλοξιφαίνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της ραλοξιφαίνης για την οστεοπόρωση.

Σπάνιες περιπτώσεις μέτριων αυξήσεων των τιμών AST και/ή ALT έχουν αναφερθεί και η αιτιολογική συσχέτιση με τη ραλοξιφαίνη δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Παρόμοια συχνότητα τέτοιων αυξήσεων έχει αναφερθεί στην ομάδα των ασθενών του εικονικού φαρμάκου (placebo).

Σε μελέτη (RUTH) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με διαπιστωμένη στεφανιαία καρδιοπάθεια ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, μια επιπρόσθετη ανεπιθύμητη αντίδραση, αυτή της χολολιθίας εμφανίστηκε σε ποσοστό 3.3% των ασθενών που λάμβαναν ραλοξιφαίνη και σε ποσοστό 2.6% των ασθενών, που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Τα ποσοστά χολοκυστεκτομής για τη ραλοξιφαίνη (2.3%) δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά από εκείνα του εικονικού φαρμάκου (2.0%).

Το Ortruma (n = 317) συγκρίθηκε με τη συνεχή συνδυασμένη (n = 110) θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT) ή τη κυκλική (n = 205) HRT σε ασθενείς σε μερικές κλινικές μελέτες. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων από το μαστό και αιμορραγίας της μήτρας στις γυναίκες οι οποίες ελάμβαναν ραλοξιφαίνη ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή στις γυναίκες που ελάμβαναν HRT-θεραπείες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κάποιες κλινικές μελέτες, οι ημερήσιες δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν μέχρι 600 mg για 8 εβδομάδες και 120 mg για 3 χρόνια. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τη ραλοξιφαίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Σε ενήλικες, συμπτώματα όπως κράμπες στα πόδια και ζάλη αναφέρθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν περισσότερο από 120mg σε εφάπαξ κατάποση.

Σε τυχαία υπερδοσολογία σε παιδιά νεότερα των 2 ετών, η μέγιστη αναφερόμενη δόση ήταν 180mg. Σε παιδιά, συμπτώματα τυχαίας υπερδοσολογίας συμπεριελάμβαναν αταξία, ζάλη, έμετο, εξάνθημα, διάρροια, τρόμο και εξάψεις και αυξημένη τιμή αλκαλικής φωσφατάσης.

Η υψηλότερη υπερδοσολογία ήταν περίπου 1.5 γραμμάρια. Δεν έχουν αναφερθεί μοιραία περιστατικά συσχετιζόμενα με υπερδοσολογία.

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο για την υδροχλωρική ραλοξιφαίνη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Εκλεκτικός Ρυθμιστής των Οιστρογονικών Υποδοχέων ATC κωδικός: G03X C01.

#### Μηχανισμός δράσης και Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ως ένας εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM), η ραλοξιφαίνη έχει δράση είτε εκλεκτικού αγωνιστού είτε εκλεκτικού ανταγωνιστού στους ιστούς που ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα. Δρα ως ένας αγωνιστής στα οστά και μερικώς στο μεταβολισμό της χοληστερόλης (μειώνει την ολική και την LDL- χοληστερόλη), αλλά δεν δρα στον υποθάλαμο, στην μήτρα ή στους μαστικούς αδένες.

Οι βιολογικές λειτουργίες της ραλοξιφαίνης, όπως και αυτές των οιστρογόνων, επιτελούνται μέσω της υψηλής συγγένειας πρόσδεσης με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Η πρόσδεση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορετική γονιδιακή έκφραση σε πολλαπλά



γονίδια οιστρογόνο-ελεγχόμενα σε διαφόρους ιστούς. Δεδομένα έδειξαν ότι ο υποδοχέας των οιστρογόνων μπορεί να ρυθμίσει την γονιδιακή ρύθμιση μέσω τουλάχιστον δύο διακριτών οδών, οι οποίοι είναι ειδικόι της συνδεδεμένης ουσίας, του ιστού και/ή του γονιδίου.

#### α) *Επιδράσεις στο Σκελετό*

Η μείωση στη διαθεσιμότητα των οιστρογόνων η οποία συμβαίνει στην εμμηνόπαυση, οδηγεί σε σημαντικές αυξήσεις στην οστική απορρόφηση, στην απώλεια οστού και στο κίνδυνο καταγμάτων. Απώλεια οστού επιτελείται, αρχικά, ταχέως για τα πρώτα 10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όπου η αντισταθμιστική αύξηση του σχηματισμού των οστών είναι ανεπαρκής για την αντιστάθμιση των απωλειών εξ απορροφήσεως. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης, περιλαμβάνουν: πρόωρη εμμηνόπαυση, οστεοπενία (τουλάχιστον 1 SD κάτω από την μέγιστη οστική μάζα), λεπτή κατασκευή σκελετού, Καυκάσιοι ή Ασιατικής καταγωγής πληθυσμοί, και οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. Θεραπείες υποκατάστασης γενικά αναστρέφουν την υπερβολική οστική απορρόφηση. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, το Ortruma μειώνει την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, διατηρεί την οστική μάζα και αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD).

Με βάση αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η πρόληψη της οστεοπόρωσης με Ortruma ενδείκνυται σε γυναίκες εντός των δέκα ετών μετά την εμμηνόπαυση, με οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης από 1,0 έως 2,5 SD κάτω της μέσης τιμής του υγιούς νεαρού πληθυσμού, λαμβανομένου υπ' όψιν του υψηλού κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων οφειλομένων σε οστεοπόρωση κατά την διάρκεια της ζωής. Επίσης, το Ortruma ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης ή της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης σε γυναίκες με οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης 2,5 SD κάτω της μέσης τιμής του υγιούς νεαρού πληθυσμού και/ή με σπονδυλικά κατάγματα, ανεξάρτητα της οστικής πυκνότητας (BMD).

i) Συχνότητα καταγμάτων. Σε μία μελέτη με 7.705 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία των 66 ετών με οστεοπόρωση ή με οστεοπόρωση και ένα υπαρκτό κάταγμα, η θεραπεία με Ortruma για τρία (3) χρόνια ελάττωσε την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων σε ποσοστό 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79,  $p < 0,001$ ) και σε ποσοστό 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86,  $p < 0,001$ ) αντίστοιχα. Σαράντα πέντε (45) γυναίκες με οστεοπόρωση ή 15 γυναίκες με οστεοπόρωση και υπαρκτό κάταγμα απαιτείται να λαμβάνουν θεραπεία με Ortruma για τρία (3) έτη, για την πρόληψη ενός ή περισσότερων σπονδυλικών καταγμάτων. Η θεραπεία με Ortruma για τέσσερα (4) έτη ελάττωσε την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων σε ποσοστό 46% (RR 0,54, CI 0,38, 0,75) και σε ποσοστό 32% (RR 0,68, CI 0,56, 0,83) σε ασθενείς με οστεοπόρωση ή με οστεοπόρωση και υπαρκτό κάταγμα, αντίστοιχα. Στο 4<sup>ο</sup> έτος της μελέτης μόνο, η θεραπεία με Ortruma μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νέου σπονδυλικού κατάγατος κατά 39% (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Αποτελεσματικότητα στα μη-σπονδυλικά κατάγματα δεν έχει αποδειχθεί. Από το 4<sup>ο</sup> έως το 8<sup>ο</sup> έτος της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν ταυτόχρονα διφωσφονικά, καλσιτονίνη και φθοριούχα άλατα και όλες οι ασθενείς στην μελέτη αυτή έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Στη μελέτη RUTH τα συνολικά κλινικά κατάγματα συλλέχθηκαν ως δευτερεύοντα τελικά σημεία. Το Ortruma μείωσε τη συχνότητα των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 35% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR 0.65, CI 0.47 0.89). Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να έχουν επηρεαστεί από διαφορές της BMD κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και από σπονδυλικά κατάγματα. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας, όσον αφορά τη συχνότητα των νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων. Η συγχρόνηση άλλων φαρμάκων με δράση στα οστά ήταν επιτρεπτή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

ii) Οστική Πυκνότητα (BMD). Η αποτελεσματικότητα του Ortruma χορηγούμενου άπαξ ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας έως 60 ετών, με ή χωρίς αφαίρεση μήτρας, έχει τεκμηριωθεί σε διάστημα θεραπείας δύο ετών. Οι γυναίκες αυτές ήταν 2 έως 8 έτη μετεμμηνοπαυσιακές. Τρεις μελέτες περιελάμβαναν 1.764 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες ελάμβαναν αγωγή με Ortruma και συμπληρώματα ασβεστίου ή εικονικό φάρμακο (placebo) και συμπληρώματα ασβεστίου. Σε μία από αυτές τις μελέτες οι γυναίκες είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε υστερεκτομή. Το Ortruma προκάλεσε σημαντικές αυξήσεις στην πυκνότητα της οστικής μάζας του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης καθώς και της συνολικής οστικής πυκνότητας συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo).

Αυτή η αύξηση ήταν περίπου 2% αύξηση της BMD συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Μία παρόμοια αύξηση της BMD παρατηρήθηκε και στον πληθυσμό ασθενών υπό θεραπεία που έλαβαν Ortruma για 7 χρόνια το μέγιστο. Στις κλινικές μελέτες πρόληψης, τα ποσοστά των ασθενών όπου παρατηρήθηκε αύξηση ή μείωση της BMD ήταν: για την σπονδυλική στήλη 37 % μείωση και 63% αύξηση, και για το ολικό ισχίο 29 % μείωση και 71 % αύξηση.

iii) Κινητική του ασβεστίου. Το Ortruma και τα οιστρογόνα επιδρούν στο οστικό ανασχηματισμό και στον μεταβολισμό του ασβεστίου, παρόμοια. Το Ortruma συσχετίστηκε με ελαττωμένη οστική απορρόφηση και μία μέση θετική μετατόπιση του ισοζυγίου του ασβεστίου στα 60 mg την ημέρα, οφειλόμενη κυρίως σε ελαττωμένη απώλεια ασβεστίου από τα ούρα.

v) Ιστομορφομετρία (ποιότητα οστών). Σε μελέτη συγκριτική του Ortruma με τα οιστρογόνα, οστό από ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ήταν ιστολογικά φυσιολογικό, χωρίς ενδείξεις διαταραχών οστεοποίησης, οστικής σπογγιοποίησης ή μυελικής ίνωσης.

Η ραλοξιφαίνη μειώνει την οστική απορρόφηση. Η επίδραση αυτή στα οστά εκδηλώθηκε ως μειώσεις στον ορό αίματος και στα ούρα των δεικτών του οστικού μεταβολισμού, από τις μειώσεις της οστικής απορρόφησης βάση των αποτελεσμάτων των κινητικών μελετών με ενεργό ασβέστιο, από τις αυξήσεις της BMD και από τις μειώσεις στην συχνότητα των καταγμάτων.

#### *β) Επίδρασεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κίνδυνοι καρδιαγγειακού συστήματος*

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η δόση των 60 mg/ημερησίως Ortruma ελάττωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (3-6 %), και τη LDL- χοληστερόλη (4-10 %). Οι γυναίκες με την υψηλότερη τιμή χοληστερόλης παρουσίασαν τις μεγαλύτερες μειώσεις. Οι συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Μετά από περίοδο 3 χρόνων, η θεραπεία με Ortruma ελάττωσε το ινωδογόνο (σε ποσοστό 6,71 %). Στην μελέτη της θεραπείας της οστεοπόρωσης, σε σημαντικά λιγότερες ασθενείς οι οποίες έλαβαν Ortruma χρειάστηκε έναρξη υπολιπιδαιμικής θεραπείας συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo).

Η θεραπεία με Ortruma για 8 έτη, δεν είχε σημαντική επίδραση, στον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, στις ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης. Παρομοίως, στη μελέτη RUTH, η ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή τη συνολική θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (για την αύξηση του κινδύνου για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο σχετικός κίνδυνος των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραλοξιφαίνη ήταν 1,60 (CI 0,95, 2,71) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο και 1,0 (CI 0,3, 6,2) συγκριτικά με θεραπεία υποκατάστασης ορμονών ή οιστρογόνων. Ο κίνδυνος ενός θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερος στους αρχικούς τέσσερις μήνες της θεραπείας.

#### *γ) Επίδρασεις στο ενδομήτριο και στο πνευλικό έδαφος*

Σε κλινικές μελέτες, το Ortruma δεν διέγειρε το μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο. Συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo), η ραλοξιφαίνη δεν σχετιζόταν με μικροαπώλειες αίματος ή αιμορραγίες ή υπερπλασία του ενδομητρίου. Περίπου 3.000 εξετάσεις υπερηχογραφήματος του ενδομητρίου (TVUs) προερχόμενες από 831 γυναίκες σε όλες τις δοσολογικές ομάδες, αξιολογήθηκαν. Οι γυναίκες που ελάμβαναν ραλοξιφαίνη παρουσίαζαν σταθερά ένα ενδομήτριο πάχος το οποίο δεν ήταν διαφορετικό από αυτό του εικονικού φαρμάκου (placebo). Μετά από θεραπεία 3 ετών, μία αύξηση τουλάχιστον 5 mm στο πάχος ενδομητρίου, κατόπιν εξέτασως με υπερηχογράφημα του ενδομητρίου, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1,9 % από τις 211 γυναίκες οι οποίες έλαβαν ραλοξιφαίνη 60 mg/ημερησίως συγκριτικά με ποσοστό 1,8 % από τις 219 γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Περαιτέρω, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στη ραλοξιφαίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών μήτρας.

Ενδομήτριες βιοψίες λαμβανόμενες μετά την πάροδο έξι μηνών θεραπείας με Ortruma 60 mg/ημερησίως παρουσίασαν μη αυξανόμενο ενδομήτριο σε όλες τις ασθενείς. Επιπλέον, σε μία μελέτη με 2,5 φορές ανώτερη της συνιστώμενης ημερησίας δόσης Ortruma, δεν υπήρξαν ενδείξεις πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ενδομητρίου και αύξησης του όγκου της μήτρας.

Στην μελέτη της θεραπείας της οστεοπόρωσης, το πάχος του ενδομητρίου εξετάστηκε σε ετήσια βάση σε ένα τμήμα του υπό μελέτη πληθυσμού (1.644 ασθενείς) για περίοδο 4 ετών. Οι μετρήσεις του πάχους του ενδομητρίου στις γυναίκες οι οποίες έλαβαν Ortruma δεν ήταν διαφορετικές από τις τιμές αναφοράς μετά την περίοδο των 4 ετών θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες οι οποίες έλαβαν Ortruma και στις γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) στις συχνότητες της κοιλικής αιμορραγίας (ή μικροαιμορραγίες δίκην κηλίδων) ή των κοιλικών εκκρίσεων. Σε λιγότερες γυναίκες οι οποίες έλαβαν Ortruma συγκριτικά με γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση για πρόπτωση μήτρας. Τα δεδομένα ασφάλειας χορήγησης ραλοξιφαίνης για 3 έτη, έδειξαν ότι η θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τη χαλάρωση του πυελικού εδάφους και την πυελική χειρουργική επέμβαση.

Μετά από 4 έτη θεραπείας, η ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου ή των ωοθηκών. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ραλοξιφαίνη για τέσσερα (4) έτη, καλοήθους πολύπους ενδομητρίου έχει αναφερθεί σε ποσοστό 0,9 % συγκριτικά με ποσοστό 0,3 % σε γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

#### δ) *Επιδράσεις στο μαστικό ιστό*

Το Ortruma δεν διεγείρει τον μαστικό ιστό. Σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες, το Ortruma δεν διέφερε από το εικονικό φάρμακο (placebo) όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του μαστού (δεν παρατηρήθηκε διόγκωση, ευαισθησία μαστού και μαστοδυνία).

Μετά από 4 χρόνια στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης (περιελάμβανε 7.705 ασθενείς), η αγωγή με Ortruma μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων μαστού συνολικά σε ποσοστό 62% (RR 0,38, CI 0,21, 0,69), τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού σε ποσοστό 71% (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) και τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού με ενεργοποιημένους οιστρογονικούς υποδοχείς σε ποσοστό 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Το Ortruma δεν έχει επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου μαστού με μη ενεργοποιημένους οιστρογονικούς υποδοχείς. Τα ευρήματα αυτά ενίσχυσαν το συμπέρασμα ότι η ραλοξιφαίνη δεν έχει ενδογενή ευεργητική δράση αγωνιστού οιστρογόνων στο μαστικό ιστό.

#### ε) *Επιδράσεις στην λειτουργία συνείδησης*

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα στην λειτουργία συνείδησης.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ραλοξιφαίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Περίπου ποσοστό 60% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης απορροφάται. Η προ-συστηματική μετατροπή της σε παράγωγα γλυκουρονιδίου είναι εκτενής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ραλοξιφαίνης είναι 2%. Ο χρόνος για την επίτευξη της μέσης μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος και η βιοδιαθεσιμότητα είναι εξαρτώμενες από την ενδομετατροπή και τον εντεροηπατικό κύκλο της ραλοξιφαίνης και των μεταβολιτών γλυκουρονιδίου.

### Κατανομή

Η ραλοξιφαίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής δεν είναι δόσοεξαρτώμενος. Η ραλοξιφαίνη δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (98-99 %).

## Βιομετασχηματισμός

Η ραλοξιφαίνη μεταβολίζεται ευρέως σε πρώτο επίπεδο σε συζυγή γλυκουρονιδίου: ραλοξιφαίνη-4'-γλυκουρονίδιο, ραλοξιφαίνη-6-γλυκουρονίδιο και ραλοξιφαίνη-6,4'-γλυκουρονίδιο. Δεν έχουν ανιχνευθεί άλλοι μεταβολίτες. Η ραλοξιφαίνη εμπεριέχει λιγότερο από 1 % των συνδυασμένων συγκεντρώσεων της ραλοξιφαίνης και των μεταβολιτών γλυκουρονιδίου. Τα επίπεδα ραλοξιφαίνης διατηρούνται μέσω του εντεροηπατικού κύκλου, παρέχοντας ένα χρόνο ημιζωής στο πλάσμα των 27,7 ωρών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης ραλοξιφαίνης αναμένεται ίδια φαρμακοκινητική με εκείνη των πολλαπλών δόσεων. Αυξάνοντας τις δόσεις της ραλοξιφαίνης επιφέρεται μία ελαφρά μικρότερη από την ανάλογη αύξηση στην περιοχή συγκέντρωσης κάτω από την καμπύλη (AUC).

## Αποβολή

Το μεγαλύτερο ποσοστό μιας δόσης ραλοξιφαίνης και των μεταβολιτών γλυκουρονιδίου απεκκρίνονται εντός 5 ημερών και ανευρίσκονται κυρίως στα κόπρανα και λιγότερο από 6 % απεκκρίνονται στα ούρα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Λιγότερο από 6 % της συνολικής δόσης αποβάλλεται στα ούρα. Σε μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελέτη, μία ελάττωση κατά 47 % της κάθαρσης κρεατινίνης προσαρμοσμένης στο ιδανικό σωματικό βάρος επέφερε μία ελάττωση κατά 17 % στην κάθαρση ραλοξιφαίνης και μια ελάττωση κατά 15 % στην κάθαρση των συμπλόκων της ραλοξιφαίνης.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μιας εφάπαξ δόσης ραλοξιφαίνης σε ασθενείς με κίρρωση και ήπια ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) έχουν συγκριθεί με αυτές σε υγιείς γυναίκες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ραλοξιφαίνης ήταν περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερες από αυτές της ομάδας ελέγχου και σχετίστηκαν με τις συγκεντρώσεις χολερυθρίνης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μία 2-ετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, μία αύξηση σε όγκους των ωοθηκών, προερχόμενος από κύτταρα της θήκης του ωοφόρου δίσκου, παρατηρήθηκε σε θήλεα που έλαβαν υψηλές δόσεις (279 mg/kg/ημέρα). Η συστηματική εναπόθεση (AUC) της ραλοξιφαίνης στην ομάδα αυτή, ήταν περίπου 400 φορές ανώτερη από την δόση των 60 mg η οποία χορηγήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία 21 μηνών μελέτη καρκινογένεσης σε ποντικούς, υπήρξε μία αύξηση της επίπτωσης των όγκων των όρχεων από διάμεσα κύτταρα και των αδενωμάτων του προστάτη και των αδενοκαρκινωμάτων στους άρρενες ποντικούς που έλαβαν 41 ή 210 mg/kg ως και προστατικό λειομυοβλάστωμα σε άρρενες ποντικούς που έλαβαν 210 mg/kg. Σε θήλεα ποντίκια, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των όγκων ωοθηκών στα πειραματόζωα που έλαβαν 9 έως 242 mg/kg (0,3 έως 32 φορές της AUC σε ανθρώπους) συμπεριλαμβανομένων των καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων των κυττάρων της θήκης του ωοφόρου δίσκου και των καλοήθων νεοπλασμάτων των επιθηλιακών κυττάρων. Τα θήλεα τρωκτικά στις μελέτες αυτές είχαν λάβει φάρμακο κατά την αναπαραγωγική τους περίοδο, όταν οι ωοθήκες ήταν λειτουργικές και σημαντικά ανταποκρινόμενες στην ορμονική διέγερση. Σε αντίθεση με τις υψηλά ανταποκρινόμενες ωοθήκες σε αυτό το μοντέλο πειραματόζωων-τρωκτικών, οι ανθρώπινες ωοθήκες είναι σχετικά μη-ανταποκρινόμενες στην ορμονική διέγερση της αναπαραγωγής.

Η ραλοξιφαίνη δεν ήταν γονοτοξική σε κανένα από τα εφαρμοζόμενα συστήματα ελέγχου.

Οι αναπαραγωγικές και αναπτυξιακές επιδράσεις παρατηρούμενες στα πειραματόζωα είναι συμβατές με το γνωστό φαρμακολογικό προφίλ της ραλοξιφαίνης. Σε δόσεις των 0,1 έως 10 mg/kg/ημέρα σε θήλεα ποντίκια, η ραλοξιφαίνη απορύθμιζε τους κύκλους του οίστρου στη διάρκεια της θεραπείας, αλλά δεν επιβράδυνε τις γόνιμες συζεύξεις μετά τη διακοπή της θεραπείας και μείωνε μόνο ελάχιστα τον αριθμό των νεογνών που προέκυπταν, αύξανε τον χρόνο κύησης και μετέβαλε τον χρόνο των συμβάντων της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Όταν χορηγήθηκε μετά τη γονιμοποίηση στην περίοδο πριν από

την εμφύτευση, η ραλοξιφαίνη επιβράδυνε και παρεμπόδιζε την εμφύτευση του εμβρύου, με συνέπειες την παράταση της κύησης και την περαιτέρω μείωση του αριθμού των νεογνών ενώ η ανάπτυξη των νεογνών αυτών καθ' αυτών δεν επηρεάστηκε. Μελέτες τερατογένεσης πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια και ποντίκια. Στα κουνέλια, αναφέρθηκαν αποβολή και χαμηλή συχνότητα σηπτικών σκελετικών ανωμαλιών ( $\geq 0,1$  mg/kg) και υδροκεφαλία ( $\geq 10$  mg/kg). Στα ποντίκια παρατηρήθηκαν καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, "κυματοειδείς" πλευρές και πολυκυστικοί νεφροί ( $\geq 1$  mg/kg).

Η ραλοξιφαίνη είναι ένα δυνητικό αντιοιστρογόνο στη μήτρα των ποντικών και παρεμπόδισε την ανάπτυξη των οιστρογόνο-εξαρτώμενων καρκίνων των ποντικών και των αρουραίων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο δισκίου:

Ποβιδόνη  
Πολυσορβικό 80  
Λακτόζη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Κροσποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη δισκίου:

Τιτανίου διοξειδίο (E 171),  
Πολυσορβικό 80  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Κηρός καρναούβης

#### Μελάνι:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλένο-γλυκόλη  
Ινδικοκαρμίνιο (E 132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Μην καταψύχετε.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία Optruma συσκευάζονται είτε σε PVC/PE/PCTFE κυψέλες (blisters) ή σε πλαστικά φιαλίδια υψηλής περιεκτικότητας πολυαιθυλενίου. Τα κουτιά κυψέλες (blisters) περιέχουν 14, 28 ή 84 δισκία. Τα φιαλίδια περιέχουν 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Αυγούστου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Αυγούστου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas-Madrid  
Ισπανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ, ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

OPTRUMA 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
υδροχλωρική ραλοξιφαίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ραλοξιφαίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει λακτόζη.

Βλέπε εσωκλειστες οδηγίες χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.  
Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ.**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Ολλανδία.

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/074/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Optrema

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ ΒΛΙΣΤΕΡ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΥΜΕΝΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

OPTRUMA 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
υδροχλωρική ραλοξιφαίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ραλοξιφαίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει λακτόζη.

Βλέπε εσώκλειστες οδηγίες χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
84 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.  
Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ.**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/98/074/001 14 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
EU/1/98/074/002 28 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
EU/1/98/074/003 84 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Optuma

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTER (ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

OPTRUMA 60 mg δισκία επικαλυμμένα με υμένιο  
υδροχλωρική ραλοξιφαίνη.

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Lilly

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/XXXX}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot {αριθμός}

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Ortruma 60 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία υδροχλωρική ραλοξιφαίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ortruma και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Ortruma
3. Πώς να πάρετε το Ortruma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Ortruma
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Ortruma και ποια είναι η χρήση του

Το Ortruma περιέχει τη δραστική ουσία υδροχλωρική ραλοξιφαίνη.

Το Ortruma χορηγείται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το Ortruma μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Δεν έχει αποδειχθεί μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου.

#### Πως δουλεύει το Ortruma

Το Ortruma ανήκει στην ομάδα των μη-ορμονικών φαρμάκων που ονομάζονται Εκλεκτικοί Ρυθμιστές των Οιστρογονικών Υποδοχέων (SERMs). Όταν μία γυναίκα φθάνει στην εμμηνόπαυση τα επίπεδα των θηλυκών γεννητικών ορμονών των οιστρογόνων ελαττώνονται. Το Ortruma μιμείται ορισμένες από τις ωφέλιμες επιδράσεις των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση.

Οστεοπόρωση είναι μία ασθένεια η οποία έχει ως αποτέλεσμα τα οστά σας να γίνονται λεπτά και εύθραυστα, η ασθένεια αυτή είναι ιδιαίτερα συνήθης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Παρόλο που μπορεί να μην εμφανίζονται συμπτώματα αρχικά, η οστεοπόρωση προκαλεί πιο πιθανό το κάταγμα των οστών, ιδιαίτερα στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και στον καρπό και μπορεί να προκαλέσει πόνο πλάτης, απώλεια ύψους και κυρτή πλάτη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Ortruma

##### Μην πάρετε το Ortruma:

- Εάν έχετε λάβει ή λαμβάνετε θεραπεία για θρομβώσεις αίματος των κάτω άκρων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή) ή των ματιών (θρόμβωση των αμφιβληστροειδικών φλεβών).
- Εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη ραλοξιφαίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- Εάν υπάρχει ακόμα πιθανότητα να μείνετε έγκυος, η χορήγηση του Ortruma μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.
- Εάν έχετε ηπατική ασθένεια (όπως κίρρωση, ήπια ηπατική ανεπάρκεια, ή χολοστατικό ίκτερο).
- Εάν έχετε σοβαρής μορφής νεφρικά προβλήματα.
- Εάν έχετε ανεξήγητη κολπική αιμορραγία. Το συμβάν αυτό θα πρέπει να εξετάζεται από το γιατρό σας.
- Εάν έχετε ενεργό καρκίνο μήτρας, διότι δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία χορήγησης του Ortruma σε γυναίκες με την ασθένεια αυτή.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ortruma.

- Εάν είστε ακινητοποιημένη για κάποια χρονική περίοδο όπως η παραμονή σε αναπηρική καρέκλα, ή η ανάγκη να παραμείνετε στο νοσοκομείο ή πρέπει να παραμείνετε στο κρεβάτι ενώ αναρρώνετε από μία επέμβαση ή μη αναμενόμενη ασθένεια καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειακών θρομβώσεων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση των αμφιβληστροειδικών φλεβών).
- Εάν έχετε υποστεί ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (π.χ. εγκεφαλικό) ή εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι παρουσιάζετε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αυτού.
- Εάν έχετε ηπατική νόσο.
- Εάν πάσχετε από καρκίνο του μαστού, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα χορήγησης Ortruma σε γυναίκες με την ασθένεια αυτή.
- Εάν λαμβάνετε από του στόματος θεραπεία με οιστρογόνα.

Το Ortruma είναι απίθανο να προκαλέσει κολπική αιμορραγία. Συνεπώς η εμφάνιση κολπικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης Ortruma, είναι μη αναμενόμενη. Θα πρέπει να συζητήσετε περαιτέρω με το γιατρό σας, το σύμβαμα αυτό.

Το Ortruma δεν αντιμετωπίζει μετεμνηνοπαυσιακά συμπτώματα, όπως οι εξάψεις.

Το Ortruma ελαττώνει την ολική χοληστερόλη και την LDL (“κακή”) χοληστερόλη. Γενικά, δεν επηρεάζει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων καθώς και την HDL (“καλή”) χοληστερόλη. Ωστόσο, πριν τη χορήγηση Ortruma, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας, εάν στο παρελθόν κατά την λήψη οιστρογόνων παρουσιάσατε κάποια σημαντική αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.

### **Το Ortruma περιέχει λακτόζη**

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε μία δυσανεξία στη λακτόζη, ένα είδος σακχάρου, να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε το φάρμακο αυτό.

### **Άλλα φάρμακα και το Ortruma**

Ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Εάν λαμβάνετε φαρμακευτικά προϊόντα για την καρδιά σας ή αντιθρομβωτικά όπως η βαρφαρίνη, ο γιατρός μπορεί να χρειασθεί να προσαρμόσει ανάλογα την δοσολογία αυτών των φαρμάκων.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε χολεστουραμίνη η οποία χορηγείται κυρίως για τη μείωση των λιπιδίων αίματος καθώς σε συγχορήγηση το Ortruma μπορεί να μην είναι τόσο δραστικό.

### **Κόση και θηλασμός**

Το Ortruma προορίζεται για χορήγηση μόνο σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνετε από γυναίκες οι οποίες μπορούν ακόμα να τεκνοποιήσουν. Η χορήγηση του Ortruma μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.

Μη λαμβάνετε Ortruma κατά τη διάρκεια του θηλασμού γιατί μπορεί αυτό να αποβάλλεται στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων:**

Το Ortruma δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων.

### **3. Πώς να πάρετε το Ortruma**

Πάντα να παίρνετε το φάρμακο αυτό σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

Η δοσολογία είναι ένα δισκίο ημερησίως. Δεν έχει σημασία η ώρα που λαμβάνετε το φάρμακό σας αλλά εάν λαμβάνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα θα σας βοηθήσει να καθιερώσετε μια τακτική χρήση. Μπορείτε να το λάβετε με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Εάν επιθυμείτε μπορείτε να πιείτε λίγο νερό μαζί. Μην σπάτε ή μην θρυμματίζετε το δισκίο πριν τη λήψη του. Ένα σπασμένο ή θρυμματισμένο δισκίο μπορεί να έχει άσχημη γεύση ενώ υπάρχει πιθανότητα να λάβετε λανθασμένη δόση.

Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε Ortruma. Ο γιατρός σας, επίσης, μπορεί να σας συμβουλεύσει να λαμβάνετε, συμπληρωματικά, ασβέστιο και βιταμίνη D.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ortruma από την κανονική**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ortruma από την κανονική μπορεί να έχετε κράμπες στα πόδια και ζάλη.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ortruma**

Πάρτε ένα δισκίο μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ortruma**

Θα πρέπει να ρωτήσετε το γιατρό σας προτού σταματήσετε την αγωγή σας.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Ortruma για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός σας το συνταγογραφεί. Το Ortruma μπορεί να θεραπεύσει ή να προλάβει την οστεοπόρωση μόνο εάν παίρνετε συστηματικά τα δισκία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, που παρατηρήθηκαν με το Ortruma, ήταν ήπιες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι:

- Εξάψεις (αγγειοδιαστολή)
- Σύμπτωμα γρίπης
- Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και στομαχικές ενοχλήσεις
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100 ασθενείς) είναι:

- Κεφαλαλγία συμπεριλαμβανομένης της ημικρανίας
- Κράμπες των κάτω άκρων
- Πρήξιμο στα χέρια, στα πόδια και στα κάτω άκρα (περιφερικό οίδημα)

- Χολόλιθοι
- Εξάνθημα
- Ήπια συμπτώματα στο μαστό όπως πόνος, πρήξιμο και ευαισθησία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1000 ασθενείς) είναι:

- Αυξημένος κίνδυνος θρόμβων αίματος στα πόδια (εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις)
- Αυξημένος κίνδυνος θρόμβων αίματος στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή)
- Αυξημένος κίνδυνος θρόμβων αίματος στα μάτια (θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας)
- Το δέρμα γύρω από τη φλέβα είναι κόκκινο και επώδυνο (επιπολής θρομβοφλεβίτιδα)
- Θρόμβος αίματος σε αρτηρία (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο)
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων του αίματος

Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη θεραπεία με Ortruma.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Ortruma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί του προϊόντος μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Ortruma**

- Η δραστική ουσία είναι η υδροχλωρική ραλοξιφαίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ραλοξιφαίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο δισκίου: Ποβιδόνη, πολυσορβικό 80, λακτόζη, λακτόζη μονοϋδρική, κροσποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη δισκίου: Τιτανίου διοξείδιο (E 171), πολυσορβικό 80, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, κηρός καρναούβης.

Μελάνι: Κόμμαε λάκκας, προπυλένο-γλυκόλη, ινδικοκαρμίνιο (E 132).

### **Εμφάνιση του Ortruma και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα Ortruma είναι λευκά, ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία τα οποία έχουν εντυπωμένο στην επιφάνεια τον κωδικό 4165. Έχουν συσκευασθεί σε κυψέλες (blisters) ή σε πλαστικά φιαλίδια.

Κάθε κουτί με κυψέλες (blisters) περιέχει 14, 28 ή 84 δισκία. Τα φιαλίδια περιέχουν 100 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**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 Pārštāvniecība 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**

Lilly 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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον ΜΜ/ΕΕΕΕ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>