

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Optruma 60 mg õhukese polümeerikattega kaetud tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 60 mg raloksifeen hüdrokloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeeni vabale alusele.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab laktoosi (149,40 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega kaetud tablett

Ellipsikujulised, valged tabletid sissepressitud koodiga "4165".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Optruma on näidustatud osteoporoosi raviks ja profülaktikaks postmenopausis naistel. On ilmnenud oluline lülisambamurdude, kuid mitte reieluukaelamurdude sageduse vähenemine.

Optruma või muude ravimpreparaatide, sealhulgas östrogeenide, valikul menopausijärgse naise puhul tuleb lähtuda menopausaalsetest sümptomitest, toimest emakale ja rinnanäärmele ning südameveresoonkonna riskidest ja kasuteguritest (vt. lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on üks tablett päevas, manustatuna suu kaudu, mida võib sisse võtta mistahes kellaajal, olenemata söögikordadest. Tulenevalt haigusprotsessi iseloomust, on Optruma ette nähtud pikaajaseks kasutamiseks.

Üldiselt on soovitatav kaltsiumi ja vitamiin D manustamine naistele, kellel neid ained on toidus vähe.

#### *Eakad:*

Annuse kohandamine vanemaealistel pole vajalik.

#### *Neerukahjustus:*

Raske neerupuudulikkusega patsiendid ei tohi Optruma't kasutada (vt lõik 4.3). Keskmise astme ja kerge neerupuudulikkusega patsientidel tuleb Optruma't kasutada ettevaatlikult.

#### *Maksakahjustus:*

Maksapuudulikkuse puhul ei tohi Optruma't kasutada (vt lõik 4.3 ja 4.4).

#### *Pediaatrilised patsiendid:*

Optruma't ei tohiks kasutada lastel olenemata vanusest. Puuduvad piisavad andmed Optruma kasutamisest pediaatrilisel populatsioonil.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on märgitud lõigus 6.1.

Ei tohi kasutada fertiilses eas naistel (vt lõik 4.6).

Venoosne trombemboolia (VTE) või selle anamnees, sealhulgas süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia ja võrkkesta veenide tromboos.

Maksakahjustused, kaasa arvatud kolestaas.

Raske neerupuudulikkus.

Selgusetu etioloogiaga emakaverejooks.

Opruma't ei tohi kasutada endomeetriumi vähi sümptomite esinemisel, kuna ravimi ohutust selles patsientide rühmas ei ole piisavalt uuritud.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raloksifeeni seostatakse venoosse trombemboolia kõrgeenenud ohuga samal määral kui on teada praegu kasutuseloleva hormoonasendusravi puhul. Riski ja kasu vahekorda tuleb kaaluda mistahes etioloogiaga venoosse trombemboolia riskirühma patsientidel. Opruma ravi tuleb katkestada pikaajase immobilisatsiooniga seotud haiguse või seisundi korral. Ravi tuleb lõpetada nii ruttu kui võimalik või 3 päeva enne immobilisatsiooni algust. Ravi ei tohi uuesti alustada, enne kui põhjuslik seisund on lahenenud ja patsient on taas täielikult liikumisvõimeline.

Dokumenteeritud südame koronaartõve või suurenenud koronaarsete juhtude ohuga postmenopausaalsete naiste seas läbiviidud uuringus selgus, et raloksifeen ei mõjutanud müokardi infarkti, hospitaliseeritud akuutse koronaarsündroomi, üldise suremuse, sealhulgas üldise kardiovaskulaarse suremuse või insuldi esinemist, võrreldes platseeboga. Siiski oli raloksifeeni võtvatel naistel suurenenud surmajuhtumite arv insuldi tõttu. Surmajuhtumeid insuldi tõttu oli 2,2 korda aastas 1000 raloksifeeni saanud naise kohta võrreldes 1,5 korda aastas 1000 platseebot saanud naise kohta ( vt lõik 4.8). Seda asjaolu peaks arvesse võtma raloksifeeni väljakirjutamisel postmenopausaalsetele naistele, kel on olnud insult või esinenud teised olulised insuldi riskifaktorid, nagu transientne isheemiline atakk või kodade fibrillatsioon.

Puuduvad tõendid endomeetriumi proliferatsioonide kohta. Mistahes emakaverejooks Opruma ravi ajal on ettenägematu ja seda tuleb spetsialisti poolt uurida. Kaks kõige sagedasemat emakaverejooksuga seotud diagnoosi raloksifeenravi ajal olid emakalimaskesta atroofia ja healoomulised emakalimaskesta polüübid. Postmenopausis naistel, kes said raloksifeenravi 4 aasta jooksul, täheldati healoomulisi emakalimaskesta polüüpe 0,9 %, võrreldes 0,3 %-ga naistel, kes said platseebot.

Raloksifeen metaboliseerub peamiselt maksas. Raloksifeeni ühekordsed annused maksatsirroosi ja kerge maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A) patsientidel tekitasid raloksifeeni plasmakontsentratsiooni, mis oli ligikaudu 2,5 korda kõrgem kui kontrollrühmas. Tõus korreleerus kogubilirubiini kontsentratsioonidega. Seetõttu Opruma kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel ei ole soovitatav. Kui seerumi kogubilirubiini, gamma-glutamüültransferaasi, alkaalse fosfataasi, ALAT ja ASAT väärtused on tõusnud, tuleb neid näitajaid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Piiratud kliinilised andmed on näidanud, et suukaudsetest östrogeenidest indutseeritud hüpertriglütseriideemia (>5,6 mmol/l) anamneesiga patsientide puhul võib raloksifeen olla seotud seerumi triglütseriidide hulga olulise tõusuga. Niisuguse anamneesiga patsientidel tuleb seerumi triglütseriidide taset raloksifeenravi ajal jälgida.

Optruma ohutust rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole piisavalt uuritud. Optruma samaaegse kasutamise kohta varajases või hilises staadiumis rinnanäärmevähi ravis kasutatavate ainete puuduvad andmed. Seetõttu võib Optruma't kasutada osteoporoosi raviks ja profülaktikaks ainult pärast rinnanäärmevähi ravi, sh täiendava ravi, lõppu.

Kuna ohutusalaane informatsioon raloksifeeni manustamise kohta koos süsteemsete östrogeenidega on piiratud, ei ole selline kasutamine soovitatav.

Optruma ei ole efektiivne vasodilatatsiooni (kuumahoogude) ega teiste östrogeenpuudulikkusest tingitud menopausi sümptomite leevendamisel.

Optruma sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohiks manustada harva esinevate pärilike galaktoosi intolerantsusega, Lapp laktoosipuudulikkusega või galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kaltsiumkarbonaadi või alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide samaaegne manustamine ei mõjuta imenduva raloksifeeni hulka.

Raloksifeeni ja varfariini koosmanustamine ei mõjuta kummagi aine farmakokineetikat. Siiski on täheldatud vähest protrombiiniaja lühenemist ning juhtudel, kui raloksifeeni annustatakse samaaegselt varfariini või mõne muu kumariini derivaadiga, on vajalik protrombiiniaja jälgimine. Mõju protrombiiniale võib avalduda mitme nädala jooksul, juhul kui Optruma ravi alustatakse patsientidel, kes on juba eelnevalt kumariin-antikoagulantrivil.

Raloksifeenil puudub toime ühekordses annuses antud metüülprednisolooni farmakokineetikale.

Raloksifeen ei mõjuta digoksiini tasakaalukontsentratsiooni puhast AUC-d. Digoksiini  $C_{max}$  väärtus tõusis vähem kui 5 %.

Samaaegselt kasutatavate ravimite mõju raloksifeeni plasmakontsentratsioonidele on uuritud preventatiivsetes ja raviuuringutes. Sageli koosmanustatavad ravimpreparaadid olid: parasetamool, mittesteroidsed põletikuvastased ained (nagu atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen ja naprokseen), suukaudsed antibiootikumid, H1 antagonistid, H2 antagonistid ja bensodiazepiinid. Nende ainete samaaegse manustamise kliiniliselt olulist toimet raloksifeeni plasmakontsentratsioonidele ei leitud.

Vaginaalsete östrogeenipreparaatide kasutamine kliinilises uuringuprogrammis oli lubatud, juhul kui see oli vajalik tupe atroofiasümptomite raviks. Suurenenud kasutamist Optruma ravirühmas võrreldes platseeboga ei täheldatud.

*In vitro* uuringutes ei mõjutanud raloksifeen varfariini, fenütoiini või tamoksifeeni seondumist plasmavalkudega.

Raloksifeeni ei tohi manustada samaaegselt kolestüramiiniga (või mõne muu anioonvahetajavaiguga), see vähendab oluliselt raloksifeeni imendumist ja enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Raloksifeeni maksimaalsed kontsentratsioonid vähenevad samaaegsel manustamisel ampitsilliiniga. Siiski, kuna raloksifeeni summaarne imendumise määr ja eliminatsioonikiirus jäävad muutumatuks, võib raloksifeeni manustada samaaegselt ampitsilliiniga.

Raloksifeen tõstab vähesel määral hormone siduvate globuliinide kontsentratsioone, sealhulgas suguhormoone siduvate globuliinide (SHBG), türoksiini siduva globuliini (TGB) ja kortikosteroidi siduva globuliini (CBG) kontsentratsioone, millega kaasneb vastav üldise hormoonide kontsentratsiooni suurenemine. Need muutused ei mõjuta vabade hormoonide kontsentratsiooni.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Optruma on mõeldud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel.

Optruma't ei tohi manustada fertiilses eas naised. Manustatuna rasedale naisele võib raloksifeen põhjustada lootekahjustust. Kui ravimit on kogemata kasutatud raseduse ajal või patsient on selle kasutamise ajal rasestunud, tuleb patsienti võimalikest lootekahjustuse ohtudest informeerida (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Ei ole teada, kas raloksifeen/raloksifeeni metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski olemasolu vastsündinutele ei saa välistada. Seega ei ole selle ravimi kliiniline kasutamine rinnapiimaga toitmise perioodil soovitatav. Optruma võib mõjutada lapse arengut.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Raloksifeenil puudub või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### *a. Ohutusprofili kokkuvõte*

Kliiniliselt kõige olulisem kõrvaltoime, mida täheldati Optruma'ga ravitud postmenopausaalsete naiste seas, olid trombemboolia juhtumid (vt lõik 4.4), mis esinesid vähem kui 1% ravitud patsientidest.

### *b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina*

Allpool esitatud tabel annab ülevaate kõrvaltoimetest ja nende esinemissagedusest rohkem kui 13 000 postmenopausaalset naist hõlmavates ravi ja ennetamise uuringutes ning lisaks turuletulekujärgsetest uuringutest raporteeritud kõrvaltoimete kohta. Ravi kestus neis uuringutes ulatus 6 kuni 60 kuuni. Enamik kõrvaltoimetest tavaliselt ravi katkestamise vajadust ei ole põhjustanud.

Turuletulekujärgsete teatiste esinemissagedused on arvatud lähtuvalt platseeboga-kontrollitud kliiniliste uuringute andmetest (hõlmab kokku 15234 patsienti, 7601 said raloksifeeni 60 mg ja 7633 platseebot), mis viidi läbi osteoporoosiga postmenopausis naistel või kindlaks tehtud koronaartõve (CHD) või koronaartõve suurenenud riskiga naistel ilma kõrvaltoimete sageduse võrdluseta platseebo grupis.

Profülaktikapopulatsioonis katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 10,7 % 581-st Optruma't saanud patsiendist ja 11,1 % 584-st platseebot saanud patsiendist. Ravipopulatsioonis katkestas ravi kõrvaltoime tõttu 12,8 % 2 557-st Optruma ravil olnud patsiendist ja 11,1 % 2 576-st platseebot saanud patsiendist.

Kõrvaltoimed on kokkuleppeliselt klassifitseeritud järgnevalt: Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  <math>1/10), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  <math>1/100), harv ( $\geq 1/10000$  <math>1/1000), väga harv (<math>1/10000).

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b> <i>Aeg-ajalt:</i> Trombotsütopeenia <sup>a</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b> <i>Sage:</i> Peavalu, sh. migreen <sup>a</sup> <i>Aeg-ajalt:</i> fataalne insult
<b>Vaskulaarsed häired</b> <i>Väga sage:</i> Vasodilatatsioon (kuumahood) <i>Aeg-ajalt:</i> Venossed trombembooliad, sealhulgas süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia, silma võrkkesta veenide tromboos, pindmiste veenide tromboflebiit, venoosne trombembooliline reaktsioon <sup>a</sup>
<b>Seedetrakti häired</b> <i>Väga sage:</i> Mao-sooletrakti sümptomid <sup>a</sup> nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b> <i>Sage:</i> Lööve <sup>a</sup>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b> <i>Sage:</i> Jalakrambid
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b> <i>Sage:</i> Rinnanäärme kerged sümptomid <sup>a</sup> nagu valu, suurenemine ja puutehellus.
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> <i>Väga sage:</i> Gripitaoline sündroom <i>Sage:</i> Perifeerne ödeem
<b>Uuringud</b> <i>Väga sage:</i> Vererõhu tõus <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Turuletulekujärgse kogemuse põhjal kaasatud juhud

### c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasodilatatsiooni (kuumahoogude) sagedus oli Optruma patsientidel veidi suurem kui platseebo rühma patsientidel (osteoporoosi profülaktika kliinilised uuringud 2 kuni 8 aastat pärast menopausi— 24,3 % Optruma rühmas ja 18,2 % platseebo rühmas; osteoporoosi ravi kliinilised uuringud, keskmine vanus 66 a. – 10,6 % Optruma rühmas ja 7,1 % platseebo rühmas). See kõrvaltoime oli kõige sagedasem 6 esimese ravikuu jooksul ja harva tekkis esmakordselt pärast selle aja möödumist.

Uuringus, kus osales dokumenteeritud südame koronaartõvega või suurenenud koronaarsete juhtude (RUTH) ohuga 10101 postmenopausaalset naist, oli vasodilatatsiooni (kuumahoogude) sagedus 7,8 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 4,7 % platseeboga ravitud patsientidel.

Kõigis raloksifeeni platseebo-kontrolliga osteoporoosi uuringutes ilmnisid venossed trombembooliad kokku – sealhulgas süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia ja silma võrkkesta veenide tromboos – sagedusega umbes 0,8 % ehk 3,22 juhtu 1 000 patsiendiaasta kohta. Optruma'ga ravitud patsientide suhteline risk võrreldes platseeboga oli 1,60 (CI 0,95; 2,71). Trombemboolia oht oli kõige suurem ravi esimesel neljal kuul. Pindmiste veenide tromboflebiidi esinemissagedus oli alla 1 %.

RUTH uuringus esinesid venosse trombemboolia juhud sagedusel umbes 2,0 % või 3,88 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta raloksifeeni grupis ja 1,4 % või 2,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta platseebo grupis. Juhuslik suhtarv kõikide venoossete trombembooliate puhul RUTH uuringus oli HR = 1,44, (1,06 – 1,95). Pindmiste veenide tromboflebiiti esines sagedusel 1 % raloksifeeni grupis ja 0,6 % platseebo grupis.

RUTH uuringus raloksifeen ei mõjutanud insuldi esinemist võrreldes platseeboga. Siiski oli raloksifeeni võtvatel naistel suurenenud surmajuhtumite arv insuldi tõttu. Surmajuhtumeid insuldi tõttu oli 2,2 korda aastas 1000 raloksifeeni saanud naise kohta võrreldes 1,5 korda aastas 1000 platseebot saanud naise kohta ( vt lõik 4.4). Keskmiselt 5,6 aasta jooksul läbi viidud täiendavatest uuringutest selgub, et 59 (1,2%) raloksifeeniga ravitud naistest surid insuldi tõttu võrreldes 39 (0,8%) platseeboga ravitud naistega.

Kõrvaltoimena täheldati ka jalakrampe (profülaktikapopulatsioonis 5,5 % Optruma grupis ja 1,9 % platseebo grupis ning ravipopulatsioonis 9,2 % Optruma grupis ja 6,0 % platseebo grupis). RUTH

uuringus vaadeldi jalakrampe 12,1 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 8,3 % platseeboga ravitud patsientidel.

Gripitaolist sündroomi esines 16,2 %-l Optruma'ga ravitud patsientidest ja 14,0 %-l platseebo patsientidest.

Lisaks kirjeldati veel ühte muutust, mis ei olnud statistiliselt oluline ( $p > 0,05$ ), kuid mis näitas olulist annusest sõltuvust. Selleks olid perifeersed tursed, mida esines profülaktika populatsioonis sagedusega 3,1 % Optruma grupis ja 1,9 % platseebo grupis ja ravi populatsioonis sagedusega 7,1 % Optruma grupis ja 6,1 % platseebo grupis.

RUTH uuringus esines perifeerne turse 14,1 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 11,7 % platseeboga ravitud patsientidel, mis oli statistiliselt oluline.

Raloksifeeniga platseebo-kontrollitud osteoporoosi kliinilistes uuringutes on raloksifeenravi ajal täheldatud kerget trombotsüütide hulga langust (6 - 10 %).

On täheldatud harvu juhtumeid, kus ASAT ja/või ALAT aktiivsus on mõõdukalt tõusnud ja kus ei saa välistada põhjuslikku seost raloksifeeniga. Samasuguse sagedusega täheldati sarnaseid juhtumeid platseebo patsientide hulgas.

RUTH uuringus dokumenteeritud südame koronaartõvega või suurenenud koronaarsete juhtude ohuga postmenopausaalsetel naistel esines lisaks kõrvaltoimena kolelitiaas 3,3 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 2,6 % platseeboga ravitud patsientidel. Koletsüstektomia esinemissagedus raloksifeeniga (2,3 %) ei erinenud statistiliselt oluliselt platseebost (2,0 %).

Mõnedes kliinilistes uuringutes on võrreldud Optruma ravi (n=317) saavaid patsiente pideva kombineeritud (n=110) hormoonasendusraviga (HAR) või tsüklilise (n=205) HAR patsientidega. Rinnanäärmeiga seotud sümptomite ja emakaverejooksude sagedus oli raloksifeenravi saanud naiste rühmas oluliselt madalam kui naistel, kes said raviks üht kahest HAR vormist.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Mõnes kliinilises uuringus manustati kuni 600 mg ööpäevaseid annuseid 8 nädala jooksul ja 120 mg annuseid 3 aasta jooksul. Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud ühtki raloksifeeni üleannustamise juhtumit.

Täiskasvanute seas on teatatud jalakrampidest ja uimasusest patsientidel, kes võtsid ühekordselt rohkem kui 120 mg.

Juhuslik üledoos on esinenud alla 2 aastastel lastel, maksimaalne teatatud annus on olnud 180 mg. Juhusliku üledoosiga lastel kaasnesid ataksia, uimasus, oksendamine, lööve, kõhulahtisus, treemor ja punetamine ning alkaliinfosfataasi tõus.

Suurim üledoos on olnud ligikaudu 1,5 grammi. Surmajuhtumitest seoses üledoosiga ei ole teatatud.

Raloksifeenhüdrokloriidil puudub spetsiifiline antidoot.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivne östrogeenireseptori modulaator (SÖRM). ATC-kood: G03XC01

## Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Östrogeeni retseptori selektiivse modulaatorina toimib ralokifeen selektiivse agonisti või antagonistina östrogeentundlikes kudedes. Agonistina toimib ta luule ja osaliselt ka kolesterooli ainevahetusele (väheneb üld- ja LDL-kolesterooli tase), kuid mitte hüpotalamuses ega emaka või rinnanäärme kudedes.

Raloksifeeni nagu ka östrogeeni bioloogilisi toimeid vahendab kõrge afiinsusega seondumine östrogeenireseptoritega ja geeniekspressiooni regulatsioon. Selle seondumise tulemuseks on mitmete östrogeeni poolt reguleeritud geenide erinev ekspressioon erinevates kudedes. Andmed annavad alust oletada, et östrogeenireseptor võib reguleerida geeni ekspressiooni vähemalt kahel erineval viisil, mis on ligandi-, koe- ja/või geenispetsiifilised.

### *a) Toimed luukoele*

Klimakteeriumis esineva östrogeeni hulga languse tagajärjeks on luu resorptsiooni märkimisväärne tõus, luumassi kadu ja luumurdude oht. Luumassi kadu on eriti kiire esimese 10 aasta jooksul pärast menopausi, kui luu formeerumise kompensatoorne suurenemine ei ole küllaldane, võrreldes resorptiivsete kaotustega. Muud riskifaktorid, mis võivad viia osteoporoosi väljakujunemiseni, on varajane menopaus, osteopeenia (vähemalt 1 SD alla maksimaalse luumassi), kõhn kehaehitus, Euroopa või Aasia etniline päritolu ja osteoporoosi esinemine perekonnas. Asendusravimid üldiselt väldivad luu ulatuslikku resorptsiooni. Menopausijärgses eas osteoporoosi põdevatel naistel vähendab Optruma selgroolülide murdude esinemissagedust, säilitab luumassi ja suurendab luu mineraalset tihedust (LMT).

Nende riskifaktorite põhjal on osteoporoosi vältimine Optruma'ga näidustatud naistele kümne aasta jooksul pärast menopausi, kui selgroo LMT on 1,0 kuni 2,5 SD alla normaalse noore populatsiooni keskmist väärtust, võttes arvesse nende kõrget eluaegset ohtu osteoporoosilisteks murdudeks. Samuti on Optruma näidustatud juba tuvastatud osteoporoosi raviks naistel, kelle selgroo LMT on 2,5 SD madalam normaalse noore populatsiooni keskmisest väärtusest ja/või kellel on esinenud selgroolülide murde, hoolimata LMT-st.

i) Luumurdude esinemissagedus. Uuringus, mis hõlmas 7705 postmenopausis naist keskmise vanusega 66 eluaastat ja kellel esines osteoporoos või osteoporoosiga oli kaasnenud luumurd, vähendas ravi Optruma'ga 3 aasta jooksul selgroolülimurdude esinemissagedust vastavalt 47 % võrra (suhteline risk 0,53, CI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) ja 31 % võrra (suhteline risk 0,69, CI 0,56, 0,86;  $p > 0,001$ ). 45 osteoporoosiga naist või 15 naist osteoporoosi ja kaasnenud luumurdudega naist vajaksid Optruma-ravi 3 aasta jooksul, vältimaks 1 või enam selgroolüli murdu. 4 aastat kestnud Optruma-ravi vähendas selgroolülimurdude tekkesagedust vastavalt 46 % (suhteline risk 0,54, CI 0,38; 0,75) ja 32% (suhteline risk 0,68, CI 0,56; 0,83) osteoporoosiga või osteoporoosi ja kaasneva selgroolülimurruga patsientidel. Ainuüksi neljanda raviaasta jooksul vähendas Optruma uute selgroolülimurdude riski 39 % võrra (suhteline risk 0,61, CI 0,43; 0,88). Toimet lülisambavälisele murdudele ei ole näidatud. Neljandast kaheksanda raviaastani lubati patsientidel täiendavalt kasutada bisfosfonaate, kaltsitoniini ja fluoriide ja kõik selles uuringus osalenud patsiendid said kaltsiumi ja D-vitamiini lisandeid. RUTH uuringus oli teiseseks tulemusnäitajaks luumurdude kliinilise esinemise koondandmed. Optruma vähendas kliiniliste lülisamba murdude esinemissagedust 35 % võrra, võrreldes platseeboga (HR 0,65, CL 0,47 0,89). Need tulemused võisid olla mõjutatud luukoe mineraalse tiheduse (LMT) algtaseme erinevustest ja lülisamba murdudest. Ravigruppide vahel ei esinenud erinevusi uute lülisambavälise murdude esinemissageduses. Kogu uuringu ajal oli lubatud kasutada teisi luukoe ravimeid.

ii) Luukoe mineraalne tihedus (LMT): Optruma efektiivsus, manustatuna üks kord ööpäevas emakaga või emakata kuni 60 aastastele postmenopausis naistele, tehti kindlaks kaheaastase raviperioodi jooksul. Naistel oli menopausist möödunud 2 kuni 8 aastat. Kolm uuringut hõlmasid 1764 postmenopausis naist, keda raviti Optruma ja kaltsiumiga või platseebo ja kaltsiumi lisandiga. Neist uuringutest ühes olid naised, kellele oli tehtud hüsterektoomia. Optruma suurendas oluliselt reieluukaela, selgroo ja üldist keha luustiku mineraalset tihedust võrreldes platseeboga. Toimeks oli



üldiselt luukoe mineraalse tiheduse 2 %-line suurenemine, võrreldes platseeboga. Samasugust luukoe mineraalse tiheduse tõusu täheldati ravigrupil, kes said Optruma`t kuni 7 aastat. Preventatsiooniuringutes täheldati raloksifeenravi ajal LMT kasvu või langust järgmisel protsendil patsientidest: lülisamm 37 %-l vähenes ja 63 %-l suurenes; reieluukael 29 %-l vähenes ja 71 %-l suurenes.

iii) Kaltsiumi kineetika. Optruma ja östrogeen mõjutavad luukoe ja kaltsiumi metabolismi sarnaselt. Optruma annuses 60 mg ööpäevas oli seotud vähenenud luuresorptsiooniga ja keskmise positiivse muutusega kaltsiumi tasakaalus, peamiselt vähenenud kaltsiumikao tõttu uriiniga.

iv) Histomorfomeetria (luu kvaliteet). Optruma`t ja östrogeene võrdlevas uuringus oli kumbagi ravimit saanud patsientide luu histoloogiliselt normaalne, ilma mineralisatsiooni- või sidumisdefektideta ja luuüdi fibroosita.

Raloksifeen vähendab luu resorptsiooni. See toime luule avaldub luu ainevahetuse markerite määra alanemisena vereseerumis ja uriinis, radioaktiivse kaltsiumi kineetika uuringutes kindlakstehtud luuresorptsiooni languses, LMT tõusus ja luumurdude esinemissageduse languses.

#### *b) Toime lipiidide metabolismile ja kardiovaskulaarsele riskile*

Kliinilised uuringud on näidanud, et Optruma 60 mg ööpäevane annus langetas oluliselt üldkolesterooli (3 kuni 6 %) ja LDL-kolesterooli (4 kuni 10 %) taset. Kõige suurem langus esines kõrge kolesterooli algväärtusega naistel. HDL-kolesterooli ja triglütseriidide kontsentratsioonid oluliselt ei muutunud. Pärast 3 aastat kestnud ravi vähendas Optruma fibrinogeeni hulka (6,71 %). Osteoporoosi ravi uuringus vajas tunduvalt väiksem arv Optruma-patsiente hüpolipideemilise ravi alustamist, võrreldes platseebo grupiga.

8 aastat kestnud Optruma-ravi ei mõjutanud oluliselt kardiovaskulaarse haigestumise riski osteoporoosi ravi uuringus osalenud patsientidel. Sarnaselt ei mõjutanud raloksifeen võrreldes platseeboga RUTH uuringus müokardiinfarkti, hospitaliseeritud ägeda koronaarsündroomi, insuldi või üldise suremuse, sealhulgas üldise kardiovaskulaarse suremuse esinemissagedust (surmava insuldi ohu suurenemise kohta vt lõik 4.4).

Raloksifeenravi ajal täheldatud venoosse trombemboolia suhteline risk võrreldes platseeboga oli 1,60 (CI 0,95; 2,71) ja 1,0 (CI 0,3; 6,2), võrreldes östrogeen- või hormoonasendusraviga. Trombemboolia risk oli kõige suurem esimesel neljal ravikuul.

#### *c) Toimed endomeetriumi ja vaagnapõhjal*

Optruma ei stimuleerinud kliinilistes uuringutes postmenopausis endomeetriumi. Võrreldes platseeboga ei olnud raloksifeen seotud verejooksude, määriva veritsuse ega endomeetriumi hüperplaasiaga. 831 naisel kõigist annusegruppidest hinnati peaaegu 3000 transvaginaalset ultraheli (TVUH) uuringut. Raloksifeeniga ravitavatel naistel ei erinenud endomeetriumi paksus platseebot saanud patsientide omast. Peale 3 aastast ravi registreeriti transvaginaalse ultraheli abil endomeetriumi paksenemine vähemalt 5 mm võrra 1,9 %-l 211 naisest, keda oli ravitud raloksifeeni 60 mg päevaannustega, võrrelduna 1,8 %-ga 219 naisest, kes olid saanud platseebot. Emakaverejooksude esinemissageduse osas ei täheldatud vahet raloksifeeni ja platseebo gruppide vahel.

Pärast 6-kuulist ravi Optruma 60 mg ööpäevaste annustega võetud endomeetriumi biopsiad ei näidanud ühelgi patsiendil endomeetriumi proliferatsiooni. Lisaks uuringus, milles kasutati 2,5-kordseid Optruma ööpäevaseid soovitatavaid annuseid, ei nähtud endomeetriumi proliferatsiooni ega emaka mahu suurenemist.

Osteoporoosi ravi uuringus hinnati endomeetriumi paksust uuringupopulatsioonis (1 644 patsiendil) kord aastas 4 aasta jooksul. Endomeetriumi paksus Optruma`ga ravitud naistel ei erinenud pärast 4-aastast ravi selle lähteväärtusest. Ei esinenud erinevust tupeveritsuse (“määrimise”) või tupevooluse esinemissageduse osas Optruma ja platseebo gruppide vahel. Kirurgilist vahelesegamist emaka väljalangemise tõttu vajas vähem Optruma-ravi kui platseebot saanud naised. 3-aastase raloksifeenravi

ohutusandmed näitavad, et raloksifeen ei suurenda vaagnapõhja lõtvumist ega vaagnapõhja operatsioonide vajadust.

4 aasta järel ei suurendanud raloksifeen endomeetriumi- ega munasarjavähi ohtu. Postmenopausis naistel, kes said raloksifeenravi 4 aasta jooksul, registreeriti healoomulisi endomeetriumi polüüpe 0,9 %-l, võrrelduna 0,3 %-ga platseebot saanud naistest.

#### *d) Toimed rinnanäärmele*

Optruma ei stimuleeri rinnanäärme kude. Kõikides platseeboga kontrollitud uuringutes oli Optruma eristamatu platseebost rinnanäärme sümptomite sageduse ja raskuse osas (ei esinenud turset, hellust ega rinnanäärme valu).

4 aastat kestnud osteoporoosi raviuuringutes (hõlmas 7705 patsienti) vähendas ravi Optruma'ga platseeboga võrreldes rinnanäärmevähi koguriski 62 % võrra (suhteline risk 0,38; CI 0,21; 0,69), invasiivse rinnanäärmevähi riski 71 % võrra (suhteline risk 0,29; CI 0,13; 0,58) ja invasiivsele östrogenireseptor (ÖR) positiivse rinnanäärmevähi riski 79 % võrra (suhteline risk 0,21; CI 0,07; 0,50). Optruma ei mõjuta ÖR negatiivse rinnanäärmevähi ohtu. Need andmed toetavad järeldust, et raloksifeenil ei ole olulist östrogen-agonistlikku toimet rinnanäärmes.

#### *e) Toime kognitiivsele funktsioonile*

Mingeid kõrvaltoimeid kognitiivsele funktsioonile ei ole täheldatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Raloksifeen imendub kiiresti suukaudse manustamise järgselt. Suukaudsest annusest imendub umbes 60 %. Toimub ulatuslik presüsteemne glükuronideerumine. Raloksifeeni absoluutne biosaadavus on 2 %. Keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ja biosaadavus sõltuvad raloksifeeni ja selle glükuroniidmetaboliitide süsteemsest muundumisest ja enterohepaatilisest ringest.

### Jaotumine

Raloksifeen jaotub ulatuslikult kudedes. Jaotusruumala ei sõltu annusest. Raloksifeen seondub tugevasti (98 - 99 %) plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Raloksifeen metaboliseerub ulatuslikult esmasel maksapassaažil glükuroniidkonjugaatideks: raloksifeen-4'-glükuroniid, raloksifeen-6-glükuroniid ja raloksifeen-6,4'-diglükuroniid. Muid metaboliite ei ole avastatud. Raloksifeen moodustab vähem kui 1 % raloksifeeni ja selle glükuroniidmetaboliitide kombineeritud kontsentratsioonist. Raloksifeeni taset säilitatakse enterohepaatilise taasinglusega, mis annab poolväärtusajaks plasmas 27,7 tundi.

Raloksifeeni suukaudsete üksikannuse manustamisel saadud tulemused ennustavad mitme annuse farmakokineetikat. Raloksifeeni annuste suurendamine annab tulemuseks kontsentratsioonikõvera-  
aluse pindala (AUC) pisut proportsionaalsest väiksema suurenemise.

### Eritumine

Suurem osa raloksifeeni annusest ja glükuroniidmetaboliitidest eritub 5 päeva jooksul peamiselt väljaheitega. Vähem kui 6 % eritub uriiniga.

## Eirühmad

Neerupuudulikkus. Vähem kui 6 % koguanusest eritub uriiniga. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus vähendas 47 %-line vähenemine kreatiniini keha kuivmassile kohandatud kliirensis raloksifeeni kliirensit 17 % ja raloksifeeni konjugaatide kliirensit 15 %.

Maksapuudulikkus. Raloksifeeni üksikannuse farmakokineetikat tsirroosiga ja kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel on võrreldud tervete isikutega. Raloksifeeni kontsentratsioonid plasmas olid ligikaudu 2,5 korda kõrgemad kui kontrollisikutel ja korreleerisid bilirubiini kontsentratsioonidega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

2-aastases kantserogeensusuuringus rottidel täheldati emastel rottidel kõrgete annuste juures (279 mg/kg/päevas) granuloos/teekarakuliste munasarjatuumorite sageduse tõusu. Raloksifeeni süsteemne ekspositsioon (AUC) selles rühmas oli ligi 400 korda kõrgem kui postmenopausaalsetel naistel 60 mg annuste korral. Hiirtega läbiviidud 21-kuulise kestusega kantserogeensusuuringutes täheldati annuste 41 või 210 mg/kg korral isasloomadel testiste interstitsiaalrakuliste tuumorite, prostata adenoomide ja adenokartsinoomide ning annustel 210 mg/kg ka prostata leiomüoblastoomide esinemissageduse tõusu. Emashiirtel täheldati annuste 9 kuni 242 mg/kg (0,3 kuni 32-kordne inimese AUC) korral munasarjatuumorite esinemissageduse tõusu, mille hulka kuulusid hea- ja pahaloomulised granuloos/teekarakulised tuumorid ja healoomulised epiteelrakulised tuumorid. Emasnäriilistele manustati ravimit neis uuringutes nende reproduktiivses eas, kui nende munasarjad funktsioneerisid ning reageerisid hormonaalsele stimulatsioonile väga hästi. Vastandina väga tundlikele munasarjadele selles näriiliste mudelis reageerib inimese munasari pärast menopausi suhteliselt vähe reproduktiivhormonaalsele stimulatsioonile.

Raloksifeen ei olnud genotoksiline üheski paljudest kasutatud testimissüsteemist. Toimed reproduktiivsusele ja arengule olid kooskõlas raloksifeeni teadaoleva farmakoloogilise profiiliga. Annuste 0,1 - 10 mg/kg/ööpäevas manustamine lõpetas emastel rottidel indlemise ravi ajal, kuid ei lükanud edasi viljakaid paaritumisi pärast ravi lõppu ning vähendas tühisel määral pesakonna suurust, pikendas tiinuse kestust ning muutis neonataalset arengut. Manustatuna implantatsioonieelsel perioodil, põhjustas raloksifeen embrüo implantatsiooni hilinemist ja katkemist, mille tulemuseks oli tiinuse pikenemine ja pesakonna suuruse vähenemine, kuid ei kahjustanud järglaste arengut emapiimast võõrutamiseni. Teratoloogilised uuringud viidi läbi küülikutel ja rottidel. Küülikutel täheldati aborte ja harva vatsakeste vaheseina defekte ( $\geq 0,1$  mg/kg) ning hüdrotsefaaliat ( $\geq 10$  mg/kg). Rottidel esines loote arengu peetust, lainjaid roideid ja õõnte moodustumist neerudes ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloksifeen on tugev antiöstrogeen roti emakale ning takistas östrogeen-sõltuvate rinnanäärmetuumorite kasvu rottidel ja hiirtel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Povidoon  
Polüsorbaat 80  
Laktoos  
Laktoosmonohüdraat  
Krospovidoon  
Magneesiumstearaat.

#### Tableti kate:

Titaandioksiid (E 171)  
Polüsorbaat 80  
Hüpromelloos

Makrogool 400  
Karnaubavaha.

Farmatseutiline tint:  
Šhellak  
Propüleenglükool  
Indigokarmiin (E 132)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis. Mitte hoida sügavkülmas.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja suurus**

Optruma tabletid on pakendatud kas PVC/PE/PCTFE blisterpakenditesse või kõrge tihedusega polüetüleenpudeleisse. Karbid blisterpakenditega sisaldavad 14, 28 või 84 tabletti. Pudelid sisaldavad 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi kõikides riikides müügil olla.

## **6.6 Erinõuded hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. august 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

<{PP. kuu AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LISA II**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lilly SA  
Avda de la Industria 30  
Madrid  
Hispaania

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED NÕUDED**

**PURGI MÄRGISTUS, PURGI KARP:**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

OPTRUMA 60 mg õhukese polümeerikattega kaetud tabletid  
raloksifeenhüdrokloriid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega kaetud tablett sisaldab 60 mg raloksifeenhüdrokloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeenile

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka laktoosi

Täiendava informatsiooni saamiseks vt. pakendi infolehte

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudseks kasutamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis.  
Vältida külmumist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/074/004

**13. PARTIINUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Optruma

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED NÕUDED

### BLISTERPAKEND KAETUD TABLETIGA:

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OPTRUMA 60 mg õhukese polümeerikattega kaetud tabletid  
raloksifeenhüdrokloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega kaetud tablett sisaldab 60 mg raloksifeenhüdrokloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeenile

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi

Täiendava informatsiooni saamiseks vt. pakendi infolehte

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti  
28 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti  
84 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis. Vältida külmumist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/98/074/001 14 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti  
EU/1/98/074/002 28 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti  
EU/1/98/074/003 84 õhukese polümeerikattega kaetud tabletti

**13. PARTIINUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Optruma

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL:**

**BLISTER (KÕIK BLISTERPAKENDID)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

OPTRUMA 60 mg õhukese polümeerikattega kaetud tabletid  
raloksifeenhüdrokloriid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Lilly

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Optruma 60 mg kaetud tabletid** raloksifeenhüdrokloriid

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Optruma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Optruma võtmist
3. Kuidas Optruma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Optruma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Optruma ja milleks seda kasutatakse**

Optruma sisaldab toimeainet raloksifeenhüdrokloriid.

Optruma't kasutatakse osteoporoosi raviks ja ärahoidmiseks menopausijärgses eas naistel. Optruma vähendab selgroolülimurdude ohtu menopausijärgse osteoporoosiga naistel. Reieluukaelamurdude ohu vähenemist ei ole tõestatud.

Kuidas Optruma toimib

Optruma kuulub mittehormonaalsete ravimite rühma, mida nimetatakse selektiivseteks östrogeenireseptorite modulaatoriteks (SÖRM). Kui naine jõuab menopausi, väheneb naissuguhormoon östrogeeni tase. Optruma jälgendab mõnesid östrogeenide kasulikke toimeid pärast menopausi.

Osteoporoos on haigus, mis muudab teie luud hõredateks ja rabedateks, mis on eriti tavaline naistel pärast menopausi. Kuigi alguses võib osteoporoos olla ilma sümptomiteta, muudab ta teid vastuvõtlikumaks luumurdudele, eriti selgroolüli-, reieluukaela- ja randmepiirkonna murdudele ning võib põhjustada seljavalu, kehapikkuse vähenemist ja selja kõverdumist.

### **2. Mida on vaja teada enne Optruma kasutamist**

#### **Ärge võtke Optruma't:**

- Kui teil ravitakse või on varem ravitud verehüübivusega seotud haigusi jalgades (süvaveenide tromboos), kopsudes (kopsuarteri emboolia) või silmas (silma võrkkesta veeni tromboos).
- Kui te olete allergiline (ülitundlik) raloksifeeni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil esineb veel rasestumise võimalus. Optruma võib kahjustada loodet.
- Kui põete maksahaigust (maksahaiguste näidete hulka kuuluvad tsirroos, kerge maksakahjustus või sapipaisust tingitud kollatõbi).
- Kui teil esinevad rasked neeruhaigused.
- Kui teil on mistahes ebaselge päritoluga tupeverejooks. Seda peab uurima teie arst.



- Kui teil on emakavähk, kuna selle haigusega naiste puhul puudub Optruma kasutamise osas piisav kogemus.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Optruma võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Kui teie liikumisvõime on teatava aja jooksul piiratud, näiteks kasutate ratastooli, lähete haiglaravile või peate olema voodis operatsioonist paranemise või ootamatu haiguse tõttu, siis võib tekkida suurenenud risk verehüübivusega seotud haiguste esinemiseks (süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia või silma võrkkesta veeni tromboos).
- Kui teil on olnud tserebrovaskulaarne õnnetus (nt insult) või kui teie arst on öelnud, et teil on suur oht selle tekkimiseks
- Kui teil esinevad rasked maksahaigused
- Kui põete rinnavähki, kuna Optruma kasutamisega seda haigust põdevatel naistel on vähe kogemusi.
- Kui saate mõnesid teisi suukaudseid östrogene.

On ebatõenäoline, et Optruma võiks esile kutsuda tupeverejookse. Seega igasugused tupeverejooksud Optruma kasutamise ajal on ootamatud. Neid tuleb lasta uurida teie arstil.

Optruma ei ravi postmenopausaalseid sümptomeid nagu kuumahood.

Optruma langetab üldkolesterooli ja LDL-("halva") kolesterooli taset. Tavaliselt ta ei mõjuta triglütseriidide ega HDL-("hea") kolesterooli taset. Siiski, kui olete varem kasutanud östrogene ja teil on tekkinud väga tugev triglütseriidide taseme tõus, peaksite sellest rääkima oma arstiga, enne kui alustate Optruma kasutamist.

### **Optruma sisaldab laktoosi**

Kui Teie arst on Teile öelnud, et Teil on laktoosi – teatavat tüüpi suhkrut – talumatus, konsulteerige enne ravimi tarvitamist oma arstiga.

### **Muud ravimid ja Optruma**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui kasutate digitaalset südamehaiguse tõttu või verehüübivust vähendavaid ravimeid, nt. varfariini vere vedeldamiseks, võib teie arstil osutada vajalikuks korrigeerida nende ravimite annuseid.

Rääkige arstile, kui te kasutate kolestüramiini, mida kasutatakse peamiselt lipiidide taset alandava ravimina, kuna Optruma ei pruugi toimida.

### **Rasedus ja imetamine**

Optruma't võivad kasutada ainult postmenopausis naised ja seda ei tohi kasutada rasedustumisevõimelised naised. Optruma võib kahjustada loodet.

Ärge võtke Optruma't kui imetate last, sest ravim võib erituda rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Optruma'l puudub või on ebaoluline toime autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

## **3. Kuidas Optruma't võtta**

Võtke alati seda ravimit täpselt nii, nagu teie arst on teile rääkinud. Kui te ei ole mõnes asjas kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus on üks tablett päevas. Ei ole oluline, millisel päevaajal te oma tableti võtate, kuid kui võtate seda samal kellaajal iga päev, võib see aidata teil tableti võtmist meeles pidada. Võite seda võtta koos söögiga või ilma.

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tablett alla tervelt. Kui soovite, võite juua peale klaasitäie vett. Ärge murdke ega purustage tabletti enne selle sissevõtmist. Murtud või purustatud tablett võib olla ebameeldiva maitsega ning on võimalus, et manustate vale annuse.

Teie arst ütleb teile, kui kaua peate Optruma't võtma. Arst võib soovitada teil võtta lisaks ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

### **Kui te võtate Optruma't rohkem kui ette nähtud**

Informeerige oma arsti või apteekrit. Kui Te manustate Optruma't rohkem kui ette nähtud, võivad Teil tekkida jalakrambid ja peapööritus.

### **Kui te unustate Optruma't võtta**

Võtke üks tablett kohe, kui meelde tuleb ja jätkake edaspidi nii nagu enne. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata

### **Kui te lõpetate Optruma võtmise**

Kõigepealt peate konsulteerima arstiga.

On oluline, et jätkaksite Optruma tarvitamist nii pikalt nagu Teie arst on Teile ravimit välja kirjutanud, Optruma ravib või hoiab ära osteoporoosi ainult siis, kui jätkate tablettide tarvitamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik Optruma puhul täheldatud kõrvaltoimetest on olnud kerged.

Väga sagedased kõrvaltoimed (rohkem kui ühel kasutajal 10-st) on:

- Kuumahood (veresoonte laienemine)
- Gripitaoline sündroom
- Seedetrakti häired nagu nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja maoärritus
- Vererõhu tõus

Sagedased kõrvaltoimed (ühel kuni kümnel kasutajal 100-st) on:

- Peavalud, sh migreen
- Jalakrambid
- Käte, jalgasäärte ja labajalgade turse (perifeerne turse)
- Sapikivid
- Lööve
- Rinnanäärme kerged sümptomida nagu valu, suurenemine ja puutehellus

Aeg-ajalt esinevad (ühel kuni kümnel kasutajal 1 000-st) kõrvaltoimed on:

- Jalaveenides verehüüvete tekkimise (süvaveenide tromboosi) riski suurenemine
- Kopsus verehüüvete tekkimise (kopsuemboolia) riski suurenemine
- Silmades verehüüvete tekkimise (võrkkesta veeni tromboos) riski suurenemine
- Nahk veeni ümbruses on punetav ja valulik (pindmise veeni tromboflebiit)
- Verehüübe tekkimine arterisse (nt insult, sh suurenenud risk surra insulti)
- Vereliistakute arvu vähenemine veres

Harvadel juhtudel võivad Optruma-ravi ajal tõusta maksaensüümide tasemed veres.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Optruma't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis. Vältida külmumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Optruma sisaldab**

- Toimeaine on raloksifeenhüdrokloriid. Iga tablett sisaldab 60 mg raloksifeenhüdrokloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeenile.

- Teised koostisosad on:

Tableti sisu: povidoon, polüsorbaat 80, laktoos, laktoos monohüdraat, krosopovidoon, magneesiumstearaat

Tableti kate: titaandioksiid (E 171), polüsorbaat 80, hüpromelloos, makrogool 400, karnaubavaha.  
Farmatseutiline tint: šellak, propüleenglükool, indigokarmiin (E 132).

#### **Kuidas Optruma välja näeb ja pakendi sisu**

Optruma on valged, ovaalsed, kaetud tabletid, mis on märgistatud numbriga 4165. Nad on pakendatud blisterpakenditesse või plastikpudelitesse. Blisterpakendid sisaldavad 14, 28 või 84 tabletti. Purk sisaldab 100 tabletti. Kõiki pakendi suurusi ei pruugi müügil olla.

#### **Müügiloo hoidja**

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

#### **Tootja**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madriid), Hispaania.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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  
Т е л. + 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**

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

**Infoleht on viimati uuendatud: kuu AAAA**

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.