

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Optruma 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā apvalkotā tabletē ir 60 mg raloksifēna hidrohlorīda (*Raloxifene hydrochloride*), kas atbilst 56 mg raloksifēna bāzes.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā tabletē ir laktoze (149,40 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Elipses formas, baltas tabletes, uz kurām uzdrukāts kods „4165”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Optruma indicēts osteoporozes ārstēšanai un profilaksei sievietēm pēcmenopauzes periodā. Novērota nozīmīga skriemeļu, bet ne gūžas kaula lūzumu biežuma samazināšanās.

Sievietei pēcmenopauzes periodā izvēloties starp Optruma un citu terapiju, to vidū estrogēnu, jāņem vērā menopauzes simptomi, ietekme uz dzemdes un krūts dziedzeru audiem, kā arī kardiovaskulārais risks un ieguvums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā iekšķīgi, lietojot jebkurā dienas laikā neatkarīgi no ēdienreizēm. Optruma paredzēta ilgstošai lietošanai, ko nosaka slimības daba.

Sievietēm, kuras uzturā lieto maz kalciju un D vitamīnu saturošus produktus, ieteicams papildus lietot šos preparātus.

Gados vecākas sievietes

Gados vecākām pacientēm deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Optruma nedrīkst lietot pacientes ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientēm ar vidēji smagiem vai viegliem nieru darbības traucējumiem Optruma jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Optruma nedrīkst lietot pacientes ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Optruma nedrīkst lietot nekāda vecuma bērniem. Optruma nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nelietot sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Akūta venoza trombembolija (VT) (arī anamnēzē), tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze.

Aknu darbības traucējumi, arī holestāze.

Smagi nieru darbības traucējumi.

Neizskaidrojama dzemdes asiņošana.

Optruma nedrīkst lietot pacientes ar endometrija vai krūts vēža pazīmēm vai simptomiem, jo lietošanas drošība šajās pacienšu grupās nav pietiekami izpētīta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Raloksifēna lietošana saistīta ar palielinātu venozo trombemboliju risku, kas ir tāds pats kā lietojot pašreizējo hormonu aizstājterapiju. Pacientēm ar jebkuras cilmes venozas trombembolijas risku jāapsver riska un ieguvuma attiecība. Optruma lietošana jāpārtrauc visu slimību vai stāvokļu gadījumā, kas izraisa ilgstošu imobilizāciju. Šādas slimības gadījumā zāļu lietošana jāpārtrauc pēc iespējas ātrāk vai arī trīs dienas pirms paredzamās imobilizācijas. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai pēc stāvokļa uzlabošanās un tad, kad paciente pilnībā atguvusi kustību spēju.

Pētījumā pēcmenopauzes perioda sievietēm ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāru notikumu risku raloksifēns neietekmēja miokarda infarkta sastopamību, hospitalizācijas biežumu akūta koronāra sindroma dēļ, kopējo mirstību, tostarp kopējo kardiovaskulāro mirstību vai insulta sastopamību, salīdzinot ar placebo. Taču palielinājās nāves biežums insulta dēļ sievietēm, kuras lietoja raloksifēnu. Mirstības biežums insulta dēļ bija 2,2 gadījumiem uz 1000 sievietēm gadā raloksifēna grupā salīdzinot ar 1,5 uz 1000 sievietēm gadā placebo grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, parakstot raloksifēnu pēcmenopauzes perioda sievietēm ar insultu anamnēzē vai citiem nozīmīgiem insulta riska faktoriem, piemēram, tranzitorisku išēmisku lēkmi vai priekškambaru mirgošanu.

Nav pierādījumu par endometrija proliferāciju. Optruma terapijas laikā nav paredzama dzemdes asiņošana, un, ja tāda rodas, speciālistam tā rūpīgi jāizmeklē. Divas biežākās diagnozes, kas saistītas ar dzemdes asiņošanu raloksifēna terapijas laikā, bija endometrija atrofija un labdabīgi endometrija polipi. Sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras tika ārstētas ar raloksifēnu četrus gadus, labdabīgus endometrija polipus novēroja 0,9% gadījumu, salīdzinot ar 0,3% sieviešu, kuras saņēma placebo terapiju.

Raloksifēns tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Vienreizējas raloksifēna devas, ievadītas pacientēm ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), radīja aptuveni 2,5 reizes augstāku raloksifēna koncentrāciju plazmā nekā kontrolgrupā. Koncentrācijas palielināšanās korelēja ar kopējo bilirubīna koncentrāciju, tādēļ Optruma nav ieteicams lietot pacientēm ar aknu mazspēju. Ārstēšanas laikā, ja konstatēti palielināti raksturlielumi, rūpīgi jākontrolē kopējā bilirubīna, gamma glutamiltransferāzes, sārmainās fosfatāzes, ALAT un ASAT līmenis serumā.

Ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pacientēm ar perorālo estrogēnpreparātu izraisītu hipertrigliceridēmiju (> 5,6 mmol/l) anamnēzē raloksifēna lietošana var izraisīt nozīmīgu triglicerīdu līmeņa palielināšanos serumā. Pacientēm ar šādu medicīnisku anamnēzi raloksifēna lietošanas laikā jākontrolē triglicerīdu līmenis serumā.

Optruma lietošanas drošība pacientēm ar krūts vēzi nav pietiekami pētīta. Nav datu par Optruma lietošanu vienlaikus ar zālēm, ko lieto agrīna vai progresējoša krūts vēža ārstēšanai. Tādēļ Optruma osteoporozes ārstēšanai un profilaksei drīkst lietot tikai pēc krūts vēža terapijas, kā arī adjuvantās terapijas pabeigšanas.

Informācija par drošību, lietojot raloksifēnu vienlaikus ar sistēmiskiem estrogēniem, ir neliela, tādēļ šādas kombinācijas lietošana nav ieteicama.

Optruma nemazina asinsvadu paplašināšanos (karstuma viļņus) un citus menopauzes simptomus, kas saistīti ar estrogēnu deficītu.

Optruma sastāvā ir laktoze. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ne kalcija karbonāta, ne alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīdu līdzekļu vienlaicīga lietošana neietekmē raloksifēna sistēmisko iedarbību.

Raloksifēna un varfarīna vienlaicīga lietošana nemaina farmakokinētiku nevienam no šiem savienojumiem. Tomēr novērota neliela protrombīna laika samazināšanās, tāpēc, lietojot raloksifēnu kopā ar varfarīnu vai citiem kumarīna atvasinājumiem, jākontrolē protrombīna laiks. Ja Optruma sāk lietot pacientēm, kuras jau saņem kumarīnu antikoagulantu terapiju, ietekme uz protrombīna laiku var attīstīties vairāku nedēļu laikā.

Raloksifēns neietekmē vienreizējā devā lietota metilprednizolona farmakokinētiku.

Raloksifēns neietekmē digoksīna *AUC* līdzsvara stāvokli. Digoksīna C_{max} palielinās mazāk par 5%.

Profilakses un terapijas pētījumos novērtēja citu vienlaicīgi lietotu zāļu ietekmi uz raloksifēna koncentrāciju plazmā. Biežāk vienlaikus lietotie medikamenti: paracetamols, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns un naproksēns), perorālās antibiotikas, H1 antagonisti, H2 antagonisti un benzodiazepīni. Nekonstatēja vienlaikus lietotu medikamentu klīniski nozīmīgu ietekmi uz raloksifēna koncentrāciju plazmā.

Klīnisko pētījumu programmā bija atļauta vienlaicīga vaginālo estrogēnpreparātu lietošana, ja bija nepieciešama atrofisku vaginālu simptomu ārstēšana. Salīdzinot ar placebo, ar Optruma ārstētām pacientēm šos preparātus nelietoja biežāk.

In vitro netika novērota raloksifēna mijiedarbība ar varfarīnu, fenitoīnu vai tamoksifēnu.

Raloksifēnu nedrīkst lietot vienlaikus ar holestiramīnu (vai citiem anjonu apmaiņas sveķiem), kas stipri mazina raloksifēna uzsūkšanos un enterohepatisko cirkulāciju.

Lietojot kopā ar ampicilīnu, pazeminās raloksifēna maksimālā koncentrācija. Tā kā nemainās raloksifēna kopējais uzsūkšanās apjoms un eliminācijas ātrums, to var lietot vienlaikus ar ampicilīnu.

Raloksifēns mēreni paaugstina hormonu saistošo globulīnu, tostarp dzimumhormonus saistošos globulīnus (*SHBG*), tiroksīnu saistošo globulīnu (*TBG*) un kortikosteroīdus saistošo globulīnu (*CBG*) koncentrāciju, attiecīgi paaugstinoties kopējai hormonu koncentrācijai. Šīs pārmaiņas neietekmē brīvo hormonu koncentrāciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Optruma paredzēta lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Optruma nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā. Raloksifēns var izraisīt augļa bojājumu, ja to lieto grūtniece. Ja šo medikamentu kļūdas dēļ lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamām briesmām auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai raloksifēns/raloksifēna metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc sievietēm bērna zīdīšanas periodā tā klīniska lietošana nav ieteicama. Optruma var ietekmēt zīdaiņa attīstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Raloksifēns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības īpašību apkopojums

Klīniski nozīmīgākā blakusparādība, par kuru ziņots ar Optruma ārstētām pēcmenopauzes vecuma sievietēm, bija venoza trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu), kas radās mazāk nekā 1% ārstēto pacientu.

b. Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādītas blakusparādības un to sastopamības biežums ārstēšanas un profilakses pētījumos ar vairāk nekā 13 000 sievietēm pēcmenopauzes periodā, kā arī pēcreģistrācijas ziņojumos minētās blakusparādības. Ārstēšanas ilgums šajos pētījumos bija no 6 līdz 60 mēnešiem. Vairumā gadījumu blakusparādību dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Sastopamības biežumu pēcreģistrācijas ziņojumiem aprēķināja pēc placebo kontrolētu klīnisko pētījumu (kas ietvēra kopumā 15 234 pacientes, 7601 no tām lietoja 60 mg raloksifēna, bet 7633 – placebo) datiem pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi, diagnosticētu koronāro sirds slimību (KSS) vai palielinātu KSS risku, nesalīdzinot ar blakusparādību sastopamības biežumu placebo terapijas grupās.

Profilaktiskas lietošanas gadījumā terapija blakusparādību dēļ bija jāpārtrauc 10,7% no 581 ar Optruma ārstētām pacientēm un 11,1% no 584 ar placebo ārstētām pacientēm. Terapeitiskas lietošanas grupā terapija jebkuras klīniskas blakusparādības dēļ bija jāpārtrauc 12,8% no 2557 ar Optruma ārstētām pacientēm un 11,1% no 2576 ar placebo ārstētām pacientēm.

Blakusparādību klasificēšanai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) ļoti reti ($< 1/10000$).

| | |
|---|--|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | |
| <i>Retāk:</i> | Trombocitopēnija ^a |
| Nervu sistēmas traucējumi | |
| <i>Bieži:</i> | Galvassāpes, tostarp migrēna ^a |
| <i>Retāk:</i> | Letāls insults |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | |
| <i>Ļoti bieži:</i> | Vazodilatācija (karstuma viļņi) |
| <i>Retāk:</i> | Venozi tromboemboliski notikumi, tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija, tīklenes vēnu tromboze, virspusējo vēnu tromboflebīts, arteriālas tromboemboliskas reakcijas ^a |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | |
| <i>Ļoti bieži:</i> | Gastrointestināli simptomi ^a , piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | |
| <i>Bieži:</i> | Izsitumi ^a |

| | |
|--|--|
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | |
| <i>Bieži:</i> | Krampji kājās |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | |
| <i>Bieži:</i> | Viegli krūšu simptomi ^a , piemēram, sāpes, palielināšanās un jutīgums |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | |
| <i>Ļoti bieži:</i> | Gripai līdzīgs sindroms |
| <i>Bieži:</i> | Perifērā tūska |
| Izmeklējumi | |
| <i>Ļoti bieži:</i> | Paaugstināts asinsspiediens ^a |

^a Termins(-i) iekļauts(-i), ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi.

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Salīdzinot ar pacientēm, kuras saņēma placebo, Optruma lietotāju grupā nedaudz biežāk novēroja vazodilatāciju (karstuma viļņus) (klīniskie pētījumi par osteoporozes profilaksi, 2–8 gadi pēc menopauzes, 24,3% Optruma un 18,2% placebo lietotājām; klīniskie pētījumi par osteoporozes ārstēšanu, vidējais vecums 66 gadi, 10,6% Optruma un 7,1% placebo lietotājām). Biežāk šo nevēlamo reakciju novēroja ārstēšanas pirmajos sešos mēnešos, reti tā pirmo reizi parādījās pēc šā perioda.

Pētījumā, kurā piedalījās 10101 sieviete pēcmenopauzes periodā ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāro notikumu risku (*RUTH*), vazodilatācijas (karstuma viļņu) biežums bija 7,8% pacientēm, kuras saņēma raloksifēnu, un 4,7% pacientēm, kuras saņēma placebo.

Visos ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par raloksifēna lietošanu osteoporozes ārstēšanai venoza trombembolija, tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze radās aptuveni 0,8% jeb 3,22 gadījumos uz 1000 pacientu gadiem. Ar Optruma ārstētām pacientēm, salīdzinot ar placebo, relatīvais risks bija 1,60 (TI 0,95, 2,71). Trombemboliju risks lielāks bija pirmos četros terapijas mēnešos. Virspusējo vēnu tromboflebīts radās mazāk nekā 1%.

Pētījumā *RUTH* vēnu trombemboliskus notikumus (VTN) novēroja aptuveni 2,0% vai 3,88 gadījumos uz 1000 pacientgadiem raloksifēna grupā un 1,4% vai 2,70 gadījumos uz 1000 pacientgadiem placebo grupā. Riska koeficients (*HR*) visiem VTN pētījumā *RUTH* bija $HR = 1,44$, (1,06–1,95). Virspusējo vēnu tromboflebītu novēroja 1% raloksifēna grupā un 0,6% placebo grupā.

Pētījumā *RUTH* raloksifēns neietekmēja insulta sastopamību, salīdzinot ar placebo. Taču palielinājās nāves gadījumu biežums insulta dēļ sievietēm, kuras lietoja raloksifēnu. Mirstības biežums insulta dēļ bija 2,2 gadījumiem uz 1 000 sievietēm gadā raloksifēna grupā salīdzinot ar 1,5 uz 1000 sievietēm gadā placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vidēji 5,6 gadus ilgas novērošanas laikā 59 (1,2%) ar raloksifēnuārstētās sievietes nomira insulta dēļ, salīdzinot ar 39 (0,8%) ar placebo ārstētām sievietēm.

Cita novērotā nevēlamā reakcija bija krampji kājās (5,5% Optruma un 1,9% placebo grupā profilaktiskas lietošanas gadījumā un 9,2% Optruma un 6,0% placebo grupā terapeitiskas lietošanas gadījumā).

Pētījumā *RUTH* krampjus kājās novēroja 12,1% pacienšu raloksifēna grupā un 8,3% pacienšu placebo grupā.

Par gripas sindromu ziņoja 16,2% ar Optruma ārstētu pacienšu un 14,0% ar placebo ārstētu pacienšu.

Novēroja vēl vienu pārmaiņu, kas nebija statistiski nozīmīga ($p < 0,05$), bet kura uzrādīja būtisku atkarību no devas. Tā bija perifēra tūska, kas profilaktiskas lietošanas gadījumā ar Optruma ārstētām pacientēm radās 3,1% un ar placebo ārstētām sievietēm – 1,9% gadījumu; terapeitiskas lietošanas gadījumā – 7,1% ar Optruma ārstētām pacientēm un 6,1% – ar placebo ārstētām pacientēm.

Pētījumā *RUTH* perifēru tūska novēroja 14,1% pacientēm raloksifēna grupā un 11,7% – placebo grupā, un tas bija statistiski nozīmīgi.

Ar placebo kontrolētos pētījumos par raloksifēna lietošanu osteoporozes ārstēšanai raloksifēna terapijas laikā novēroja nelielu (6–10%) trombocītu skaita samazināšanos.

Ziņots par retiem ASAT un/vai ALAT mērenas paaugstināšanās gadījumiem, kad nevar izslēgt cēloņsakarību ar raloksifēna lietošanu. Pacientēm, kuras saņēma placebo, tikpat bieži novēroja šo raksturlielumu paaugstināšanos.

Pētījumā (*RUTH*), kurā piedalījās sievietes pēcmenopauzes periodā ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāro notikumu risku, 3,3% pacienšu raloksifēna grupā un 2,6% pacienšu placebo grupā novēroja arī holelitiāzi. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības holecistektomijas biežumā raloksifēna grupā (2,3%) un placebo grupā (2,0%).

Optruma (n=317) dažos klīniskos pētījumos salīdzināja ar pastāvīgu kombinētu (n=110) hormonu aizstājterapiju (HAT) vai ciklisku (n=205) HAT. Ar krūts dziedzeriem saistītie simptomi un dzemdes asiņošanas biežums ar raloksifēnu ārstētām sievietēm novērots daudz retāk nekā sievietēm, kuras ārstētas ar kādu no HAT metodēm.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.*

4.9 Pārdozēšana

Dažos klīniskajos pētījumos tika lietotas līdz 600 mg lielas dienas devas astoņas nedēļas un 120 mg dienas devas trīs gadus. Klīniskajos pētījumos raloksifēna pārdozēšana netika konstatēta.

Pieaugušiem pacientiem, kuri ieņēmuši vairāk nekā 120 mg vienā devā, radās tādi simptomi kā kāju krampji un reibonis.

Nejauša pārdozēšana bērniem līdz divu gadu vecumam notikusi, ieņemot maksimāli 180 mg. Bērniem novērotie nejaušas pārdozēšanas simptomi bija ataksija, reibonis, vemšana, izsitumi, caureja, trīce un pietvīkums un sārmainās fosfatāzes līmeņa palielināšanās.

Lielākā pārdozēšana ir bijusi apmēram 1,5 grami. Nāves gadījumi saistībā ar pārdozēšanu nav konstatēti.

Raloksifēna hidrohlorīdam nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs estrogēnu receptoru modulators. ATKĶ kods: G03XC01.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Kā selektīvam estrogēnu receptoru modulatoram (SERM) raloksifēnam piemīt selektīva agonista vai antagonista iedarbība uz audiem, kas reaģē pret estrogēniem. Tas darbojas kā agonists uz kaulu un daļēji uz holesterīna metabolismu (samazinās kopējais un ZBL holesterīns), bet ne uz hipotalāmu vai dzemdes un krūts dziedera audiem.

Raloksifēna bioloģiskā darbība, līdzīgi estrogēniem, realizējas caur augstas afinitātes saistību ar estrogēnu receptoriem un gēnu ekspresijas regulēšanu. Šīs saistīšanās rezultātā multiplie estrogēnu regulētie gēni dažādos audos izpaužas dažādi. Dati liecina, ka estrogēnu receptori var regulēt gēnu ekspresiju vismaz divos atšķirīgos veidos, kas ir ligandu, audu un/vai gēnu specifiska.

a) *Ietekme uz kaulaudiem*

Estrogēnu pieejamības samazināšanās menopauzes laikā stipri palielina kaulu rezorbciju, kaulaudu zudumu un lūzumu rašanās risku. Kaulaudu zudums īpaši strauji notiek pirmajos desmit gados pēc menopauzes, kad kaulaudu veidošanās kompensatorā palielināšanās nav pietiekama, lai atsvērtu rezorbīvos zudumus. Citi riska faktori, kas var izraisīt osteoporozes attīstību, ir agrīna menopauze, osteopēnija (vismaz 1 *SD* zem maksimālās kaulu masas), trausla ķermeņa uzbūve, baltās rases vai aziātu etniskā piederība, osteoporozes ģimenes anamnēzē. Aizstājterapijas visumā novērš pārmērīgu kaulu rezorbciju. Sievietēm pēcmenopauzē ar osteoporozī Optruma mazina skriemeļu lūzumu rašanās biežumu, saglabā kaulu masu un palielina kaulaudu minerālvielu blīvumu (KMB).

Pamatojoties uz šiem riska faktoriem, osteoporozes profilakse ar Optruma indicēta sievietēm desmit gadu periodā pēc menopauzes, kurām mugurkaula KMB ir starp 1,0 un 2,5 *SD* zem vidējā raksturlieluma veseliem jauniem indivīdiem, ņemot vērā lielo kopējo osteoporotisku lūzumu risku dzīves laikā šīm sievietēm. Optruma indicēts arī osteoporozes ārstēšanai sievietēm, kurām mugurkaula KMB ir 2,5 *SD* zem vidējā raksturlieluma veseliem jauniem indivīdiem, un/vai ar skriemeļu lūzumiem neatkarīgi no KMB.

i) Lūzumu biežums. Pētījumā, kas aptvēra 7705 sievietes pēcmenopauzē, vidēji 66 g. v., ar osteoporozī vai osteoporozī un lūzumu, konstatēts, ka trīs gadu Optruma terapija samazina skriemeļu lūzumu biežumu attiecīgi par 47% (RR 0,53, TI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) un 31% (RR 0,69, TI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Četrdesmit piecas sievietes ar osteoporozī vai 15 sievietes ar osteoporozī un lūzumu bija jāārstē ar Optruma trīs gadus, lai novērstu vienu vai vairākus skriemeļu lūzumus. Ārstēšana ar Optruma četrus gadus pacientēm ar osteoporozī un pacientēm ar osteoporozī un lūzumu mazināja mugurkaula skriemeļu lūzumu biežumu attiecīgi par 46% (RR 0,54, TI 0,38, 0,75) un par 32% (RR 0,68, TI 0,56, 0,83). Tikai ceturtajā gadā vien Optruma samazināja jaunu vertebrālo lūzumu risku par 39% (RR 0,61, TI 0,43, 0,88). Ietekme uz nevertebrāliem lūzumiem nav pierādīta. No 4. līdz 8. gadam pacientēm atļāva vienlaikus lietot bifosfonātus, kalcitonīnu un fluorīdus, un visas pacientes šai pētījumā saņēma papildus kalciju un D vitamīnu.

Pētījuma **RUTH sekundārais mērķa parametrs bija vispārīgās informācijas par klīniskiem lūzumiem vākšana**. Salīdzinot ar placebo (HR 0,65, TI 0,47 0,89), Optruma samazināja klīnisku vertebrālu lūzumu skaitu par 35%. Šos rezultātus **var ietekmēt sākotnējās atšķirības starp BMD un vertebrāliem lūzumiem**. Pētījuma grupās nebija atšķirību nevertebrālo lūzumu ziņā. Visā pētījuma laikā vienlaicīgi bija atļauts lietot citus ārstniecības līdzekļus ar aktīvu iedarbību uz kauliem.

ii) Kaulaudu minerālvielu blīvums (KMB). Optruma efektivitāti līdz 60 gadus vecām sievietēm pēcmenopauzē ar vai bez dzemdes, lietojot vienreiz dienā, noskaidroja divus gadus ilgā ārstēšanas periodā. Sievietēm menopauze bija pirms 2–8 gadiem. Trijos pētījumos piedalījās 1764 sievietes pēcmenopauzē, kuras tika ārstētas ar Optruma, kalciju vai placebo, kas papildināts ar kalciju. Vienā no šiem pētījumiem sievietēm iepriekš bija veikta histerektomija. Optruma būtiski palielināja gūžas kaula un mugurkaula kaulaudu blīvumu, kā arī kopējo organisma minerālvielu masu, salīdzinot ar placebo. Šo palielinājumu veidoja galvenokārt KMB palielināšanās par 2%, salīdzinot ar placebo. Līdzīgu KMB palielināšanos novēroja ārstnieciskās lietošanas grupā, kas saņēma Optruma līdz septiņiem gadiem ilgi. Profilaktiskas lietošanas pētījumā procentuālais pacientu skaits, kuriem raloksifēna terapijas laikā palielinājās vai samazinājās KMB: mugurkaulam samazinājās par 37% un palielinājās par 63%, gūžas kauliem samazinājās par 29% un palielinājās par 71%.

iii) Kalcija kinētika. Optruma un estrogēni ietekmē kaulu remodelēšanu un kalcija metabolismu vienādi. Optruma lietošana saistīta ar samazinātu kaulu rezorbciju un vidēji pozitīvu novirzi kalcija līdzsvarā par 60 mg dienā, ko izraisa galvenokārt samazināta kalcija izvadīšana ar urīnu.

iv) Histomorfometrija (kaulu kvalitāte). Pētījumā, kurā tika salīdzināti Optruma un estrogēni, pacienšu, kuras tika ārstētas ar kādu no šiem medikamentiem, kauli bija histoloģiski normāli, bez mineralizācijas defektu pazīmēm, kaulu deformācijas vai kaulu smadzeņu fibrozes.

Raloksifēns samazina kaulu rezorbciju. Šī iedarbība uz kauliem izpaužas kā kaulu apmaiņas marķieru līmeņa samazināšanās serumā un urīnā, kaulu rezorbcijas samazināšanās, ko apliecina radioaktīvā kalcija kinētikas pētījumi, kā arī KMB palielināšanās un lūzumu biežuma samazināšanās.

b) Ietekme uz lipīdu vielmaiņu un kardiovaskulāro risku

Klīniskie pētījumi rāda, ka Optruma 60 mg dienas devā būtiski pazemina kopējā holesterīna (3–6%) un ZBL holesterīna (4–10%) līmeni. Sievietēm ar sākotnēji augstāku holesterīna līmeni pazemināšanās bija izteiktāka. ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācija būtiski nemainījās. Pēc trīs gadu terapijas Optruma samazināja fibrinogēna līmeni (6,71%). Osteoporozes ārstēšanas pētījumā daudz mazākam ar Optruma ārstētu pacientu skaitam bija jāsaņem hipolipidemizējoša terapija nekā pacientēm placebo grupā.

Astoņu gadu Optruma terapija būtiski neietekmēja kardiovaskulāro traucējumu risku pacientēm, kuras piedalījās osteoporozes ārstēšanas pētījumā. Līdzīgi pētījumā *RUTH* raloksifēns neietekmēja miokarda infarkta, akūta koronāra sindroma ar hospitalizāciju, insulta biežumu vai kopējo mirstību, ieskaitot kopējo kardiovaskulāru notikumu izraisītu mirstību, biežumu, salīdzinot ar placebo (informāciju par fatāla insulta riska palielināšanos skatīt 4.4. apakšpunktā).

Raloksifēna terapijas laikā novērotais venozās trombembolijas relatīvais risks bija 1,60 (TI 0,95, 2,71), salīdzinot ar placebo, un 1,0 (TI 0,3, 6,2), salīdzinot ar estrogēnu vai hormonu aizstājterapiju. Lielākais trombembolisku traucējumu rašanās risks bija terapijas pirmajos četros mēnešos.

c) Ietekme uz endometriju un iegurņa pamatni

Klīniskos pētījumos Optruma nestimulēja dzemdes endometriju pēcmenopauzē. Salīdzinot ar placebo, raloksifēna lietošana nebija saistīta ar asiņainu izdalījumu rašanos, asiņošanu vai endometrija hiperplāziju. Veica gandrīz 3000 transvaginālu ultraskaņas (TVU) izmeklējumu 831 sievietei visās devu grupās. Ar raloksifēnu ārstētām sievietēm pastāvīgi bija tāds pats endometrija biežums kā placebo grupā. Pēc trīs gadu ārstēšanas 1,9% no 211 ar 60 mg raloksifēna dienā ārstētām sievietēm novēroja endometrija biežuma palielināšanos vismaz par 5 mm, salīdzinot ar 1,8% no 219 sievietēm, kuras saņēma placebo. Nebija atšķirību starp raloksifēna un placebo grupām attiecībā uz ziņoto dzemdes asiņošanu biežumu.

Endometrija biopsijās, kas tika paņemtas sešus mēnešus pēc terapijas ar Optruma 60 mg dienas devā, nevienai pacientei nekonstatēja endometrija proliferāciju. Turklāt pētījumā, kurā lietoja 2,5 reizes lielāku Optruma dienas devu nekā ieteikts, nenovēroja endometrija proliferācijas pazīmes un dzemdes tilpuma palielināšanos.

Osteoporozes ārstēšanas pētījumā iesaistīto sieviešu apakšgrupai (1644 pacientēm) četrus gadus katru gadu noteica endometrija biežumu. Endometrija biežuma mērījumi ar Optruma ārstētām sievietēm pēc četrus gadu terapijas neatšķīrās no sākotnējiem mērījumiem. Starp sievietēm, kuras tika ārstētas ar Optruma un placebo, nebija atšķirību vaginālas asiņošanas (smērēšanās) un vaginālu izdalījumu ziņā. Mazākam ar Optruma ārstētu sieviešu skaitam nekā ar placebo ārstētām sievietēm bija nepieciešama dzemdes prolapsa ķirurģiska ārstēšana. Informācija par lietošanas drošību pēc trīs gadu raloksifēna terapijas liecina, ka raloksifēna terapija nepastiprina iegurņa pamatnes atslābšanu un nepalielina ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamību iegurņa pamatnē.

Pēc četriem gadiem raloksifēns nepalielināja endometrija un olnīcu vēža risku. Sievietēm pēcmenopauzē, kuras saņēma raloksifēna terapiju četrus gadus, labdabīgi endometrija polipi novēroti 0,9% gadījumu, salīdzinot ar 0,3% gadījumu sievietēm, kuras saņēma placebo terapiju.

d) Ietekme uz krūts dziedzeru audiem

Optruma nestimulē krūts dziedzeru audus. Visos ar placebo kontrolētos pētījumos Optruma nevarēja atšķirt no placebo attiecībā uz krūšu dziedzeru simptomu rašanās biežumu un smagumu (nebija pietūkuma, jutīguma un sāpju krūšu dziedzeros).

Četrus gadus osteoporozes ārstēšanas pētījumā (piedalījās 7705 pacientes) Optruma terapija salīdzinājumā ar placebo mazināja kopējā krūts vēža risku par 62% (RR 0,38, TI 0,21, 0,69), invazīva krūts vēža risku par 71% (RR 0,29, TI 0,13, 0,58) un invazīva estrogēnreceptoru (ER) pozitīva krūts vēža risku par 79% (RR 0,21, TI 0,07, 0,50). Optruma neietekmēja ER negatīva krūts vēža risku. Šie novērojumi apstiprina secinājumu, ka raloksifēnam nav iekšējas estrogēna agonista iedarbības krūts dziedzeru audos.

e) *Ietekme uz kognitīvo funkciju*

Nav novērota negatīva ietekme uz kognitīvo funkciju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas raloksifēns ātri uzsūcas. Uzsūcas aptuveni 60% perorālās devas. Notiek plaša presistēmiska glikuronidācija. Raloksifēna absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 2%. Laiks līdz vidējās maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā un bioloģiskā pieejamība ir raloksifēna un tā glikuronīdu metabolītu sistēmiskās interkonversijas un enterohepatiskās cirkulācijas funkcijas.

Izklīde

Raloksifēns plaši izplatās organismā. Izplatīšanās tilpums nav atkarīgs no devas. Raloksifēns izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (98–99%).

Biotransformācija

Raloksifēns pakļauts ekstensīvam pirmā loka metabolismam līdz glikuronīdu savienojumiem raloksifēna-4'-glikuronīdam, raloksifēna-6-glikuronīdam un raloksifēna-6, 4'-diglikuronīdam. Citi metabolīti nav konstatēti. Raloksifēns sastāda mazāk nekā 1% no raloksifēna un glikuronīda metabolītu kombinētās koncentrācijas. Raloksifēna līmeni uztur enterohepatiskā recirkulācija, nodrošinot 27,7 stundu plazmas eliminācijas pusperiodu.

Rezultāti, ko sniedz raloksifēna vienreizējas perorālas devas pārbaudes, ir tādi paši kā vairākkārtēju devu farmakokinētikai. Arvien pieaugošas raloksifēna devas rada nedaudz mazāk par proporcionālu laukuma palielināšanos zem plazmas laika-koncentrācijas līknes (*AUC*).

Eliminācija

Lielākā raloksifēna devas daļa un glikuronīda metabolīti tiek izvadīti piecu dienu laikā un konstatējami galvenokārt izkārnījumos, urīnā tiek izvadīti mazāk nekā 6%.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja. Mazāk par 6% kopējās devas tiek izvadīti urīnā. Farmakokinētikas pētījumā šai pacientu grupā konstatēts, ka pēc ķermeņa masas bez liekā tauku slāņa koriģētā kreatinīna klīrensa samazinājums par 47% izraisīja raloksifēna klīrensa samazināšanos par 17% un raloksifēna konjugātu klīrensa samazināšanos par 15%.

Aknu mazspēja. Raloksifēna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar cirozi un viegli izteiktu aknu bojājumu (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) salīdzināta ar farmakokinētiku veselīgiem indivīdiem. Raloksifēna koncentrācija plazmā bija aptuveni 2,5 reizes augstāka nekā kontroles grupā un korelēja ar bilirubīna koncentrāciju.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām novēroja graudainā slāņa vai teka šūnu cilmes olnīcu audzēju biežuma palielināšanos mātītēm, kas saņēma lielas devas (279 mg/kg dienā). Raloksifēna sistēmiskā iedarbība (*AUC*) šai grupā apmēram 400 reizes pārsniedza *AUC* sievietēm pēcmenopauzē, kuras saņēma 60 mg devu. 21 mēnesi ilgā kancerogenitātes pētījumā pelēm biežāk novēroja sēklinieku intersticiālo šūnu audzējus, priekšdziedzera adenomas un adenokarcinomas tēviņiem, kam ievadīja 41–210 mg/kg, kā arī priekšdziedzera leiomioblastomu tēviņiem, kam ievadīja 210 mg/kg. Peļu mātītēm, kam ievadīja 9–242 mg/kg (0,3–32 reizes pārsniedz *AUC* cilvēkam), biežāk novērotie olnīcu audzēji bija graudainā slāņa vai teka šūnu cilmes labdabīgi un ļaundabīgi audzēji un epitēlija šūnu cilmes labdabīgi audzēji. Grauzēju mātītes šajos pētījumos tika ārstētas reproduktīvā periodā, kad to olnīcas funkcionēja un labi reaģēja uz stimulāciju ar hormoniem. Atšķirībā no ļoti jutīgajām olnīcām šim grauzēju modelim, cilvēka olnīcas pēc menopauzes ir salīdzinoši nejutīgas pret stimulāciju ar dzimumhormoniem.

Raloksifēns nebija genotoksisks nevienā no izmantotajām plašajām testu sistēmām.

Dzīvniekiem novērotā ietekme uz reprodukciju un attīstību atbilst raloksifēna zināmām farmakoloģiskām īpašībām. Ievadīts 0,1–10 mg/kg dienas devā žurku mātītēm, terapijas laikā raloksifēns pārtrauca dzīvnieku meklēšanās ciklu, bet neaizkavēja auglīgu pārošanos pēc ārstēšanas pabeigšanas un tikai nedaudz samazināja metiena apmērus, palielināja grūsnības ilgumu un mainīja neonatālās attīstības rādītāju parādīšanās laiku. Ievadot pirmsimplantācijas periodā, raloksifēns aizkavēja un pārtrauca embrija implantēšanos, kas izraisīja grūsnības laika pagarināšanos un metiena apmēru samazināšanos, taču neietekmēja mazuļa attīstību līdz patstāvīgam vecumam. Teratoloģijas pētījumi tika veikti trušiem un žurkām. Trušiem konstatēja abortus, zemu kambara starpsienas defektu līmeni ($\geq 0,1$ mg/kg) un hidrocefāliju (≥ 10 mg/kg). Žurkām radās augļa attīstības aizkavēšanās, viļņveidīgas ribas un kavitācija nierēs (≥ 1 mg/kg).

Raloksifēnam ir spēcīga antiestrogēna darbība žurkas dzemdē, un tas aizkavē estrogēnatkarīgu krūts dziedzera audzēju augšanu žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Povidons
Polisorbāts 80
Laktoze
Laktozes monohidrāts
Kros-povidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds (E 171)
Polisorbāts 80
Hipromeloze
Makrogols 400
Karnaubas vasks

Tinte:

Šellaks
Propilēnglikols
Indigokarmīns (E 132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Opruma tabletes iesaiņotas PVC/PE/PCTFE blisteros vai augsta blīvuma polietilēna pudelēs. Kastītē ir 14, 28 vai 84 tabletes. Pudelē ir 100 tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 5. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 11. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

DD. mēnesis GGGG.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE, PUDELES KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPTRUMA 60 mg apvalkotās tabletes
raloxifene hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS

Katrā apvalkotā tabletē ir 60 mg raloksifēna hidrohlorīda, kas atbilst 56 mg raloksifēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī laktoze.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotu tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/074/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Optruma

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PLĀKSNĪŠU KĀRBIŅA AR APVALKOTĀM TABLETĒM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPTRUMA 60 mg apvalkotās tabletes
raloxifene hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS

Apvalkotā tabletē ir 60 mg raloksifēna hidrohlorīda, kas atbilst 56 mg raloksifēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī laktoze.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/074/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/98/074/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/98/074/003 84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Optruma

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PLĀKSNĪTES (VISI PLĀKSNĪŠU IEPAKOJUMI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPTRUMA 60 mg apvalkotās tabletes
raloxifene hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Optruma 60 mg apvalkotās tabletes raloxifene hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Optruma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Optruma lietošanas
3. Kā lietot Optruma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Optruma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Optruma un kādam nolūkam to lieto

Optruma satur aktīvo vielu raloksifēna hidrohlorīdu.

Optruma lieto osteoporozes ārstēšanai un profilaksei sievietēm pēcmenopauzes periodā. Optruma mazina mugurkaula skriemeļu lūzumu risku sievietēm ar pēcmenopauzes osteoporozī. Nav pierādīts, ka mazinās gūžas kaula lūzumu risks.

Kā Optruma darbojas

Optruma pieder pie nehormonu zāļu grupas, ko sauc par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM). Kad sievietei iestājas menopauze, sievišķo dzimumhormonu estrogēnu līmenis pazeminās. Optruma imitē dažus estrogēnu labvēlīgās iedarbības veidus pēc menopauzes.

Osteoporozē ir slimība, kas padara kaulus plānus un trauslus. Šī slimība īpaši bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Lai gan sākumā var nebūt nekādu simptomu, osteoporozē palielina kaulu lūzumu risku, īpaši mugurkaulā, gūžās un plaukstas locītavās, un var radīt muguras sāpes, auguma garuma samazināšanos un līku muguru.

2. Kas Jums jāzina pirms Optruma lietošanas

Nelietojiet Optruma šādos gadījumos:

- ja lietojat vai esat lietojusi zāles pret asins trombu veidošanos kājās (dziļo vēnu trombozi), plaušās (plaušu emboliju) vai acīs (tīklenes vēnu trombozi);
- Jums ir alerģija (paaugstināts jutīgums) pret raloksifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pastāv iespēja, ka Jums vēl var iestāties grūtniecība, Optruma var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam;
- ja Jums ir aknu slimība (aknu slimību piemēri ir ciroze, viegli izteikti aknu darbības traucējumi vai holestātiska dzelte);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;

- ja Jums ir neizskaidrojama vagināla asiņošana. Ārstam Jūs jāizmeklē;
- ja Jums ir aktīvs dzemdes vēzis, jo sievietēm ar šo slimību nav pietiekamas Optruma lietošanas pieredzes.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Optruma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jūs uz kādu laiku esat imobilizēta. Imobilizācijas piemēri: pārvietošanās ratiņkrēslā, hospitalizācijas vai gultas režīma nepieciešamība, atveseļojoties pēc operācijas vai negaidītas slimības, jo tā var palielināt trombu veidošanās (dziļo vēnu trombozes, plaušu embolijas vai tīklenes vēnu trombozes) risku.
- Ja Jums ir bijis cerebrālais notikums (piemēram, insults), vai arī Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts insulta risks.
- Ja Jums ir aknu slimība.
- Ja Jums ir krūts vēzis, jo nav pietiekamas pieredzes par Optruma lietošanu sievietēm ar šo slimību.
- Ja Jūs iekšķīgi lietojat estrogēnus.

Maz ticams, ka Optruma izraisīs vaginālu asiņošanu. Tāpēc vaginālai asiņošanai Optruma lietošanas laikā nevajadzētu būt. Ja tāda rodas, ārstam Jūs jāizmeklē.

Optruma nemazina pēcmenopauzes simptomus, piemēram, karstuma viļņus.

Optruma pazemina kopējā holesterīna un ZBL („sliktā”) holesterīna līmeni. Parasti tas nemaina triglicerīdu un ABL („labā”) holesterīna līmeni. Taču, ja Jūs agrāk esat lietojusi estrogēnus un Jums stipri paaugstinājies triglicerīdu līmenis, pirms Optruma lietošanas Jums jāaprunājas ar ārstu.

Optruma satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir laktozes (noteikta cukura veida) nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Optruma

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojusi vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ja lietojat uzpirkstītes preparātus sirdij vai antikoagulantus (piemēram, varfarīnu) asins šķidrināšanai, ārstam varbūt vajadzēs koriģēt šo medikamentu devu.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat holestiramīnu, kuru lieto galvenokārt lipīdu līmeņa pazemināšanai, jo tas var mazināt Optruma iedarbības efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Optruma paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes. Sievietes, kurām vēl var būt bērni, to nedrīkst lietot. Optruma var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Nelietojiet Optruma, ja barojat bērnu ar krūti, jo zāles var pāriet mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Optruma neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Optruma

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Deva ir pa vienai tabletei dienā. Nav svarīgi, kurā dienas laikā Jūs lietojat zāles, taču, katru dienu ievērojot noteiktu zāļu lietošanas laiku, Jums būs vieglāk atcerēties to izdarīt. Tabletes var lietot gan ēdienreizes laikā, gan citā laikā.

Tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tableti veselu. Ja vēlaties, varat uzdzert glāzi ūdens. Tableti pirms lietošanas nedrīkst salauzt vai saspīst. Salauztai vai saspīstai tabletei var būt slikta garša, un, iespējams, Jūs saņemsit nepareizu devu.

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jāturpina Optruma lietošana. Ārsts var Jums arī ieteikt papildus lietot kalcija un D vitamīna preparātus.

Ja esat lietojusi Optruma vairāk, nekā noteikts

Informējiet par to ārstu vai farmaceitu. Ja esat lietojusi Optruma vairāk, nekā noteikts, Jums var rasties krampji kājās un reibonis.

Ja esat aizmirsusi lietot Optruma

Ieņemiet tableti, līdzko atceraties, un tad turpiniet lietošanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Optruma

Vispirms aprunājieties ar ārstu.

Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu lietot Optruma tik ilgi, kamēr ārsts Jums paraksta šīs zāles. Optruma var ārstēt vai novērst osteoporozi tikai tad, ja Jūs turpināt lietot tabletes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums novēroto Optruma blakusparādību bijušas viegli izteiktas.

Ļoti biežas (vairāk nekā 1 no 10 lietotājām) blakusparādības ir:

- karstuma viļņi (vazodilatācija),
- gripas sindroms,
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un kuņģa darbības traucējumi,
- paaugstināts asinsspiediens.

Biežas blakusparādības (1–10 no 100 lietotājām) ir:

- galvassāpes, tostarp migrēna,
- krampji kājās,
- roku, pēdu un kāju pietūkums (perifēra tūska),
- žultsakmeņi,
- izsitumi,
- viegli krūšu simptomi, piemēram, sāpes, palielināšanās un jutīgums.

Retākas blakusparādības (1–10 no 1000 lietotājām) ir:

- palielināta trombu veidošanās iespējamība kājās (dziļo vēnu tromboze),
- palielināta trombu veidošanās iespējamība plaušās (plaušu embolija),
- palielināta trombu veidošanās iespējamība acīs (tīklenes vēnu tromboze),
- apsārtusi un sāpīga āda vēnas apvidū (virspusējo vēnu tromboflebīts),
- asins trombs artērijā (piemēram, insults, arī palielināts insulta izraisītas nāves risks),
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Retos gadījumos Optruma lietošanas laikā var paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Optruma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā. Nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Optruma satur

- Aktīvā viela ir raloksifēna hidrohlorīds. Katrā tabletē ir 60 mg raloksifēna hidrohlorīda, kas atbilst 56 mg raloksifēna.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: povidons, polisorbāts 80, laktoze, laktozes monohidrāts, krospovidons, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: titāna dioksīds (E 171), polisorbāts 80, hipromeloze, makrogols 400, karnaubas vasks.

Tinte: šellaks, propilēnglikols, indigokarmīns (E 132).

Optruma ārējais izskats un iepakojums

Optruma ir baltas, ovālas, apvalkotās tabletes, kas apzīmētas ar numuru 4165. Tās iesaiņotas plāksnītēs vai plastmasas pudelēs. Kastītē ir 14, 28 vai 84 tabletes. Pudelē ir 100 tablešu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madride), Spānija.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
Industria 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>