

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Optruma 60 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg raloxifene hydrochloride, ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene bażi libera.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha lactose (149.40 mg)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli bojod ovali bil-kodiċi '4165' stampat fuqhom.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Optruma hija indikata għall-kura u l-prevenzjoni ta' l-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawża. Intwera tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, iżda mhux ksur ta' l-għadam tal-ġenbejn.

Meta wiehed jagħżel bejn Optruma u terapiji oħra, inkluż l-estrogenu, għal mara li qiegħda fil-menopawża, fuq bażi individwali jridu jitqiesu s-sintomi tal-menopawża, l-effetti fuq it-tessuti ta' l-utru u s-sider, ir-riskji u l-benefiċji kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija pillola waħda kuljum, meħuda oralment, li tista' tittiehed fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mingħajr rigward għall-ikel. Minhabba n-natura tal-proċess naturali tal-marda, Optruma hija intenzjonata biex tittiehed għal żmien twil.

Ġeneralment huwa rrakkomandat li n-nisa li għandhom livelli baxxi tal-calcium u l-vitamina D fid-dieta, għandhom jingħataw supplimenti ta' dawn.

Anzjani:

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għall-anzjani.

Indeboliment renali:

Optruma m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'indeboliment renali moderat u ħafif, Optruma għandha tintuża b'kawtela.

Indeboliment epatiku:

Optruma m'għandhiex tintuża f'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika:

Opruma m'għandhiex tintuża fit-tfal ta' kwalunkwe età. Opruma m'għandha ebda użu rileventi fil-popolazzjoni pedjatrika.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

M'għandiex tintuża fin-nisa li għad jistgħu joħorgu tqal (ara sezzjoni 4.6).

Passat mediku jew kundizzjoni preżenti ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE), li jinkludu t-trombozi tal-vini fondi, emboliżmu pulmonari u trombozi tal-vina tar-retina.

Indeboliment epatiku inkluża kolestaži.

Indeboliment renali sever.

Tnixxija ta' demm mill-utru mingħajr ma tkun magħrufa l-kawża.

Opruma m'għandhiex tintuża meta jkun hemm sinjali jew sintomi ta' kanċer ta' l-endometriju għaliex is-sigurtà f'dan il-grupp ta' pazjenti ma gietx studjata biżżejjed.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Raloxifene huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini, li huwa simili għal dak irrappurtat li hu assoċjat ma' l-użu kurrenti tat-terapija bl-ormoni, bħala sostitut. Il-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċji għandu jitqies f'pazjenti li huma f'riskju ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini, hi x'inhil-kawża. Opruma għandha titwaqqaf fl-eventwalità ta' marda jew kundizzjoni li żżomm għal perijodu twil l-individwa immobilizzata. Il-waqfien irid isir mill-aktar fis f'każ ta' mard, jew minn 3 ijiem qabel ma jseħh l-immobilizzar. It-terapija m'għandhiex terġa' tinbeda sakemm il-kundizzjoni tal-bidu tkun għaddiet u l-pazjenta tkun mobbli għal kollox.

Fi studju kliniku li sar fin-nisa wara l-menopawża u li huwa dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju oġġla li jkollhom xi problemi koronarji, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma kellu ebda effett fuq l-inċidenza ta' attakk ta' qalb, ta' bżonn li tidhol l-isptar minhabba sindromu koronarju akut, ta' mortalità in ġenerali li tinkludi l-imwiet kardjovaskulari kollu jew ta' attakk ta' puplesija. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet minhabba attacchi ta' puplesija fin-nisa li ġew mgħotija raloxifene. L-inċidenza fil-mortalità minhabba attacchi ta' puplesija kienet ta' 2.2 minn kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq raloxifene kontra 1.5 minn kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq placebo (ara sezzjoni 4.8). Trid iżżomm dawn ir-riżultati f'moħħok meta tordna raloxifene għal nisa wara l-menopawża u li għandhom passat mediku ta' attakk ta' puplesija jew xi fatturi sinifikanti oħra ta' riskju għal attacchi ta' puplesija bħal attakk iskemiku tranżitorju jew fibbrillazzjoni atrijali

M'hemmx evidenza ta' proliferazzjoni ta' l-endometriju. Kwalunkwe tnixxija ta' demm mill-utru, waqt it-terapija b'Opruma mhux mistennija u din għandha tiġi investigata sew minn speċjalista. L-aktar żewġ kundizzjonijiet dijanjostikati ta' spiss waqt il-kura b'raloxifene, assoċjati mat-tnixxija ta' demm mill-utru, kienu l-atrofija ta' l-endometriju u l-qarnit beninju ta' l-endometriju. Fin-nisa wara l-menopawża li ngħataw kura b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit beninju ta' l-endometriju kien irrappurtat f'0.9% meta mqabbel ma' 0.3% fin-nisa li rċewew trattament bil-placebo.

Raloxifene jiġi metabolizzat primarjament fil-fwied. Doża wahda ta' raloxifene li ngħatat lill-pazjenti li għandhom ċirrozi u indeboliment moderat tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) wasslet għall-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma li kienu madwar 2.5 drabi akbar minn dawk li ma kellhomx dawn il-kundizzjonijiet. Din iż-żieda kienet korrelata mal-livelli totali tal-konċentrazzjoni tal-bilirubin. Għalhekk, mhux rakkomandat li Opruma tintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Il-livelli tal-bilirubin fis-serum, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, ALT u AST għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib waqt il-kura jekk jinstabu livelli għoljin.

Informazzjoni klinika limitata tissuġġerixxi, li f'pazjenti b'passat mediku ta' ipertrigliceridimja (> 5.6 mmol/l), dovuti għall-estrogeni orali, raloxifene jista' jkun assoċjat ma' żieda qawwija fil-livelli tat-trigliceridi fis-serum. Il-pazjenti li għandhom dan il-passat mediku, jehtiegu li l-livelli tat-trigliceridi fis-serum jiġu immoniterjati meta jkunu qegħdin jiehdu raloxifene.

Is-sigurtà ta' Optruma f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider għadha ma' gietx studjata biżżejjed. M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Optruma flimkien ma' sustanzi wżati fil-kura tal-kanċer tas-sider, kemm fil-fażi bikrija jew f'dik avvanzata. Għalhekk, Optruma għandha tintuża għall-kura ta' l-osteoporozzi u l-prevenzjoni tagħha, wara li l-kura għall-kanċer tas-sider, inkluża t-terapija miżjuda, tkun tlestiet.

Peress li l-informazzjoni dwar is-sigurtà fl-użu fl-istess żmien ta' raloxifene u estrogeni sistemici hi limitata, dan l-użu mhux irrakkomandat.

Optruma mhix effettiva biex tnaqqas il-vażodilatazzjoni (fwawar) u sintomi oħra tal-menopawsa assoċjati ma' deficijenza ta' l-estrogeni.

Optruma fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' difett fil-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

It-teħid konkormittanti ta' calcium carbonate jew ta' aluminium u magnesium hydroxide li jinstabu fil-medicini kontra l-aċidu ta' l-istonku, ma jaffetwax l-espożizzjoni sistemika ta' raloxifene.

It-teħid ta' raloxifene flimkien ma' warfarin ma jbidilx il-farmakokinetici ta' l-ebda waħda minn dawn is-sustanzi. Madankollu, tnaqqis moderat fil-hin tal-protrombina kien osservat, u jekk raloxifene jingħata flimkien ma' warfarin jew ma xi derivattivi oħra tal-coumarin, il-hin tal-protrombina jrid ikun immoniterjat. L-effetti fuq il-hin tal-protrombina jistgħu jiżviluppaw tul diversi ġimgħat, jekk il-kura b'Optruma tinbeda f'pazjenti li diġa qegħdin fuq it-terapija antikoagulanti bil-coumarin.

Raloxifene m'għandhux effett fuq il-farmakokinetika ta' methylprednisolone meta jingħata b'ha doża waħda.

Raloxifene m'għandhux effett fuq l-AUC fi stat stabbli ta' digoxin. Is-C_{max} ta' digoxin żdiedet b'inqas minn 5%.

L-effett ta' medicini li jittieħdu flimkien fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu evalwati fi provi ta' prevenzjoni u kura. Prodotti mediċinali li jingħataw spiss inkludew paracetamol, is-sustanzi kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (bħal acetylsalicylic acid, ibuprofen u naproxen), l-antibijotiċi orali, l-antagonisti H1, l-antagonisti H2, u l-benzodijazepini. Ma kienux hemm effetti klinikament rilevanti bl-użu konkormittanti ta' dawn is-sustanzi fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma.

L-użu konkormittanti tas-sustanzi vaġinali ta' l-estrogeni thalla fil-programm tal-prova klinika, jekk dan kien neċessarju biex jittratta s-sintomi ta' l-atrofija vaġinali. Meta mqabbel mal-placebo ma kienux hemm żieda fl-użu fil-pazjenti li kienu ittrattati b'Optruma.

Raloxifene *in vitro* ma weriex interazzjoni ma' l-irbit ta' warfarin, phenytoin jew tamoxifen.

Raloxifene m'għandhux jingħata flimkien ma' cholestyramine (jew xi reżini oħra tat-tip li jibdlu l-enajins), li jnaqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene.

l-ogħla livelli ta' raloxifene jitnaqqsu meta jingħata flimkien ma' ampicillin. Madankollu, peress li l-ammont ġenerali ta' raloxifene li jiġi assorbit u r-rata tat-tneħħija tiegħu ma jiġux effettwati, raloxifene jista' jingħata flimkien ma' ampicillin.

Raloxifene jżid moderatament il-koncentrazzjonijiet tal-globulini li jaqbd u ma' l-ormoni, inklużi l-globulini li jaqbd u ma' l-ormoni sesswali steroidi (SHBG), il-globulina li taqbad ma' l-ormon thyroxine (TBG) u l-globulina li taqbad mal-kortikosteroidi (CBG), b'żidiet korrispondenti fil-koncentrazzjonijiet totali ta' l-ormoni. Dawn il-bidliet ma jeffettwawx il-koncentrazzjonijiet ta' l-ormoni liberi, jiġifieri mhux marbuta.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Opruma għandha tintuża biss fin-nisa wara l-menopawsa.

Opruma m'għandhiex tittiehed min-nisa li jistgħu joħorġu tqal. Raloxifene jista' jikkawża ħsara lill-fetu jekk jingħata lill-mara tqala. Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża bi żball waqt it-tqala, jew il-pazjenta toħroġ tqala waqt li qed tiehdu, il-pazjenta trid tkun informata bil-potenzjal tal-ħsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk raloxifene/metaboliti ta' raloxifene joħorġux fil-ħalib tas-sider. Ma jistax jiġi eskluż xi riskju għat-tarbija. Għalhekk, l-użu kliniku tiegħu ma jistax ikun irrakkomandat fin-nisa li qegħdin iredgħu. Opruma tista' teffettwa l-iżvilupp tat-tarbija.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dwar l-effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, Raloxifene m'għandu ebda effett jew l-effett huwa negligibbli.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Mil-lat kliniku, l-aktar reazzjonijiet avversi importanti li ġew irrapportati fin-nisa wara l-menopawża kkurati b'Opruma kienu avvenimenti tromboemboliċi tal-vini (ara sezzjoni 4.4), li seħħew f'inqas minn 1 % tal-pazjenti kkurati.

b. Sommarju f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella aktar 'l isfel turi r-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi li ġew osservati f'studji ta' kura u prevenzjoni li involvew 'l fuq minn 13,000 mara wara l-menopawża flimkien mar-reazzjonijiet avversi li dehru f'rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. It-tul taż-żmien tal-kura f'dawn l-istudji varja minn 6 sa 60 xahar. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi normalment ma rrikjedux il-waqfien tat-terapija.

Il-frekwenzi mir-rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġew ikkalkulati minn studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li kellhom total ta' 15,234 pazjent, 7601 fuq raloxifene 60 mg u 7633 fuq plaċebo) f'nisa wara l-menopawża b'osteoporozzi li jew diġà kellhom mard koronarju tal-qalb (CHD) jew li kellhom żieda fir-riskju għal CHD, mingħajr ma tqabblu mal-frekwenzi ta' avvenimenti avversi fil-gruppi li ġew mogħtija plaċebo.

F'pazjenti fejn Opruma intużat għall-prevenzjoni, kien hemm bżonn li titwaqqaf it-terapija minħabba xi reazzjoni avversa f'10.7% ta' 581 pazjenta fuq Opruma u 11.1% ta' 584 pazjenta fuq il-plaċebo. F'dawk il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Opruma bħala kura, kien hemm bżonn li titwaqqaf it-terapija minħabba kwalunkwe avveniment kliniku avvers, f'12.8% ta' 2,557 pazjenta li kienu ittrattati b'Opruma u 11.1% ta' 2,576 pazjenta ittrattati bil-plaċebo.

Ġiet użata s-sistema li ġejja bhala klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100, <1/10$), mhux komuni ($>1/1,000, <1/100$), rari ($>1/10,000, <1/1,000$), rari hafna ($<1/10,000$).

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika <i>Mhux komuni:</i> Trombocitopenja ^a
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni:</i> Uġigħ ta' ras, inkluz l-emikranja ^a <i>Mhux komuni:</i> Attakki ta' puplesija li kkawża l-mewt
Disturbi vaskulari <i>Komuni hafna :</i> Vażodilatazzjoni (fwawar) <i>Mhux komuni :</i> Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, inkluża t-trombożi tal-vini fondi, l-emboliżmu pulmonari, it-trombożi tal-vina tar-retina, it-tromboflebite tal-vini superfiċjali, Reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji ^a
Distrubi gastro-intestinali <i>Komuni hafna:</i> Sintomi gastro-intestinali ^a bhal tqalligħ, rimettar, uġigħ addominali, dispepsja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda <i>Komuni:</i> Raxx ^a
Disturbi muskolu-skeletali u tat-tessuti konnettivi <i>Komuni:</i> Bugħawwiġijiet tar-riglejn
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider <i>Komuni:</i> Sintomi ħfief fis-sider ^a bhal uġigħ, tkabbir u sensibilità
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata <i>Komuni hafna :</i> Sindromu ta' l-influwenza <i>Komuni :</i> Edema periferali
Investigazzjonijiet <i>Komuni hafna:</i> Zieda fil-pressjoni tad-demmm ^a

^a Terminu(i) inkluz(i) ibbażat(i) fuq l-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

ċ. *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari*

Meta mqabbel mal-placebo, l-okkorrenza tal-vażodilatazzjoni (il-fwawar) kienet moderatament aktar komuni fil-pazjenti fuq Optruma (il-provi kliniċi għal-prevenzjoni ta' l-osteoporozì; minn 2 sa 8 snin wara l-menopawsa, 24.3% bl-Optruma u 18.2% bil-placebo, il-provi kliniċi għall-kura ta' l-osteoporozì, età medja ta' 66, 10.6% bl-Optruma u 7.1% bil-placebo). Din ir-reazzjoni avversa kienet l-aktar komuni fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u f'każijiet rari okkorra de novo wara dan iż-żmien.

Fi studju ta' 10,101 mara wara l-menopawża u li huwa dokumentat li għandhom mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju ogħla li jkollhom xi problemi koronarji (RUTH), l-okkorrenza tal-vażodilatazzjoni (il-fwawar) kienet ta' 7.8% f'pazjenti kkurati b'raloxifene u ta' 4.7% f'pazjenti kkurati bi placebo.

Tul il-provi kliniċi kollha ta' raloxifene fl-osteoporozì, ikkontrollati bl-użu tal-placebo, l-avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini, inklużi t-trombożi tal-vini fondi, l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vina tar-retina, okkorrew bi frekwenza ta' madwar 0.8% jew 3.22 każijiet għal kull 1,000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti. Riskju relattiv ta' 1.60 (CI 0.95, 2.71) kien osservat fil-pazjenti ittrattati bl-Optruma meta mqabbla ma' dawk fuq il-placebo. Ir-riskju ta' avveniment tromboembolika kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija. It-tromboflebite tal-vini superfiċjali okkorriet bi frekwenza ta' inqas minn 1%.

Fl-istudju kliniku RUTH, l-avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini okkorrew bi frekwenza ta' madwar 2.0% jew 3.88 każijiet għal kull 1,000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti fil-grupp ta' raloxifene u 1.4% jew 2.70 każijiet għal kull 1000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo. Ir-riskju ta' komplikazzjonijiet għal każijiet kollha ta' VTE fl-istudju RUTH kien ta' HR= 1.44, (1.06 –

1.95). It-tromboflebite tal-vini superfiċjali okkorriet bi frekwenza ta' 1% fil-grupp ta' raloxifene u ta' 0.6% fil-grupp ta' placebo.

Fl-istudju kliniku RUTH, raloxifene ma kellux effett fuq l-inċidenza ta' attacchi ta' puplesija, meta mqabbel ma' placebo. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet kawża ta' attakk ta' puplesija f' nisa li ġew mogħtija raloxifene. L-inċidenza ta' mortalità minhabba attakk ta' puplesija kienet ta' 2.2 għal kull 1000 mara kull sena għal raloxifene kontra 1.5 għal kull 1000 mara kull sena għal placebo (ara sezzjoni 4.4). Meta reġgħu ġew eżaminati wara medja ta' 5.6 snin, 59 (1.2 %) mara kkurati b'raloxifene mietu minhabba attakk ta' puplesija meta mqabbla mad-39 (0.8 %) mara li mietu u li kienu kkurati bi placebo.

Reazzjoni avversa oħra kienu l-bugħawwiġijiet fir-riglejn (5.5% għal Optruma, 1.9% għall-placebo fil-grupp tal-prevenzjoni u 9.2% għal Optruma, 6.0% għall-placebo fil-grupp tal-kura).

Fl-istudju kliniku RUTH, il-bugħawwiġijiet fir-riglejn kienu osservati f' 12.1% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u f' 8.3% ta' pazjenti kkurati bi placebo.

Is-sindromu ta' l-influwenza kien irrapportat f' 16.2% f' dawk ittrattati bl-Optruma u 14% ta' dawk il-pazjenti ittrattati bil-placebo.

Bidla oħra kienet innotata, li ma kenitx statistikament sinifikanti ($p > 0.05$), iżda li wriet inċidenza sinifikanti relatata mad-doża. Din kienet l-edema periferali li okkorriet fil-grupp ta' prevenzjoni b'inċidenza ta' 3.1% għal Optruma u 1.8% għall-placebo; u fil-grupp ta' trattament l-inċidenza kienet ta' 7.1% għall-Optruma u 6.1% għall-placebo.

Fl-istudju kliniku RUTH, l-edema periferali okkorriet f' 14.1% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u fi 11.7% ta' pazjenti kkurati bi placebo u dan kien statistikament sinifikanti.

Ġie rrapportat li l-għadd tal-plejtlits naqas ftit (6-10%) waqt il-kura b'raloxifene fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo ta' raloxifene fl-osteoporozzi

Każijiet rari ta' żidiet moderati fl-AST u/jew l-ALT kienu irrapportati meta r-relazzjoni kawżali ma' raloxifene ma tistax tkun eskluża. Inċidenza simili ta' żidiet kienet innotata fil-pazjenti fuq il-placebo. Fi studju kliniku (RUTH) ta' nisa wara l-menopawża u li huwa dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju oġġla li jkollhom xi problemi koronarji, reazzjoni avversa addizzjonali ta' kolelitjażi sehħet f' 3.3% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u f' 2.6% ta' pazjenti kkurati bi placebo. Ir-rati ta' koleċistektomija għal raloxifene (2.3%) ma kienux differenti b'mod statistikament sinifikanti minn dawk ta' placebo (2.0%)

Optruma (n=317) kienet imqabbla ma' terapija kontinwa (n=110) ta' sostituzzjoni bl-ormoni (HRT) jew dik ciklika (n=205) f'xi ftit provi kliniċi. L-inċidenza ta' sintomi fis-sider u t-tnixxija ta' demm mill-utru fin-nisa ittrattati b'raloxifene kienet inqas b'mod sinifikanti minn dawk in-nisa li hađu tip jew ieħor tal-HRT.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'xi studji kliniċi, ġew mogħtija doži sa 600 mg kuljum għal 8 ġimgħat u 120 mg għal 3 snin. Ma ġie rrapportat ebda każ ta' doża eċċessiva b'raloxifene waqt l-istudji kliniċi.

Fl-adulti, sintomi ta' bugħawwiġijiet fir-riglejn u sturdament ġew irrapportati f'pazjenti li f'doża orali waħda hađu iżjed minn 120mg.

L-oghla doża rrapportata fit-tfal iżgħar minn sentejn li bi żball ħadu doża eċċessiva kienet ta' 180 mg. Is-sintomi fit-tfal li bi żball ħadu doża eċċessiva jinkludu ataksja, sturdament, rimettar, raxx, dijarrea, tregħid u ħmura fil-wiċċ u zieda f'alkaline phosphatase.

L-oghla doża eċċessiva kienet ta' madwar 1.5 grammi. Ma ġewx irrapportati mwiet assoċjati ma' doża eċċessiva.

M'hemmx antidot speċifiku għal raloxifene hydrochloride.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku: Modulator Selettiv għar-Riċetturi ta' l-Estroġenu (SERM). Kodiċi ATC: G03XC01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u Effett farmakodinamiku

Bħala modulator selettiv għar-riċetturi ta' l-estroġenu (SERM), raloxifene għandu attivitajiet selettivi agonistiċi jew antagonistiċi, fuq it-tessuti li jirrispondu għall-effett ta' l-estroġenu. Jaġixxi bħala agonista fuq l-għadam u parzjalment fuq il-metaboliżmu tal-kolesterol (tnaqqis fil-kolesterol totali u dak LDL), iżda mhux fuq l-ipotalamus jew fuq it-tessuti ta' l-utru jew tas-sider.

L-effetti bijoloġiċi ta' raloxifene, bħal dawk ta' l-estroġenu, jiġru permezz ta' l-affinità għolja għall-irbit mar-riċetturi ta' l-estroġenu u tar-regolazzjoni ta' l-espressjoni tal-ġene. Dan l-irbit jirriżulta f'espressjoni li tvarja minn tessut għall-ieħor fuq il-ġeni multipli irregolati mill-estroġenu. L-informazzjoni tindika li r-riċettur ta' l-estroġenu jista' jirregola l-espressjoni tal-ġene b'mhux inqas minn żewġ metodi differenti li huma speċifiċi għal-ligand, għat-tessut u/jew għall-ġene.

a) *Effetti skeletrali*

It-tnaqqis fid-disponibbiltà ta' l-estroġenu li jseħħ fil-menopawsa, jwassal għal żidiet sostanzjali fit-tmermir ta' l-għadam, it-telf ta' l-għadam u r-riskju ta' ksur. It-telf ta' l-għadam huwa partikolarment mgħaġġel fl-ewwel 10 snin wara l-menopawsa meta il-kumpens biż-żieda fil-formazzjoni ta' l-għadam ma jkunx biżżejjed biex ilaħħaq ma' l-ammont li qiegħed jintilef. Fatturi oħra ta' riskju li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp ta' l-osteoporozzi jinkludu l-menopawsa minn kmieni, l-osteopenja (mhux anqas minn 1 SD 'l isfel mill-oghla massa ta' l-għadam); statura rqiqa tal-ġisem, oriġini etnika Kawkasja jew Asjatika, u passat mediku fil-familja ta' osteoporozzi. Terapiji ta' sostituzzjoni ġeneralment iregġgħu lura t-tmermir eċċessiv ta' l-għadam. Fin-nisa wara l-menopawsa li għandhom l-osteoporozzi, Optruma tnaqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, tippriserva l-massa ta' l-għadam u żżid id-densità minerali ta' l-għadam (BMD).

Ibbażati fuq dawn il-fatturi ta' riskju, il-prevenzjoni ta' l-osteoporozzi bl-Optruma hija indikata Għan-nisa fi żmien għaxar snin mill-menopawsa, li jkollhom il-BMD ta' l-ispina bejn 1.0 u 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju tal-popolazzjoni normali żaġġżuġha, meta jitqies ir-riskju għoli ta' ksur osteoporotiċi tul ħajjithom. Hekk ukoll Optruma hija indikata għall-kura ta' l-osteoporozzi jew l-osteoporozzi stabbilita f'nisa li għandhom ksur tal-vertebri 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju ta' popolazzjoni normali żaġġżuġha u/jew dawk bil-ksur tal-vertebri, irrespettivament mill-BMD.

i) L-inċidenza ta' ksur: Fi studju fuq 7,705 nisa wara l-menopawsa ta' età medja ta' 66 sena li għandhom l-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur eżistenti, il-kura b'Optruma għal 3 snin naqqset l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'47% (RR 0.53, CI 0.35 0.79; $p < 0.001$) u 31% (RR 0.69, CI 0.56, 0.86; $p < 0.001$), rispettivament. Hamsa u erbghin mara bl-osteoporozzi jew 15-il mara bl-osteoporozzi u bi ksur eżistenti jkun jteħtieġu l-kura b'Optruma għal 3 snin biex jiġi evitat każ wieħed jew aktar ta' ksur tal-vertebri. Il-kura b'Optruma għal 4 snin tnaqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'46% (RR 0.54, CI 0.38, 0.75) u 32% (RR 0.68, CI 0.56, 0.83) f'pazjenti bl-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur

eżistenti, rispettivament. Fir-raba' sena biss, Optruma naqqset ir-riskju ta' ksur ġdid tal-vertebri b'39% (RR 0.61, CI 0.43, 0.88). Effett fuq ksur li m'huwiex tal-vertebri ma ġiex evidenzjat. Mir-raba' sat-tmien sena, il-pazjenti setgħu jieħdu wkoll bisphosphonates, calcitonin u fluorides u l-pazjenti kollha f'dan l-istudju ngħataw supplimenti tal-calcium u tal-vitamina D.

Fl-istudju kliniku RUTH, il-ksur kliniku kollu kien miġbur bhala riżultat finali sekondarju. Optruma naqqset l-inċidenza ta' ksur kliniku tal-vertebri b'35% meta mqabbla ma' placebo (HR 0.65, CL 0.47 0.89). Dawn ir-riżultati setgħu ġew imfikkla minhabba differenzi fil-linji bażi tal-BMD u tal-ksur tal-vertebri. Ma kien hemm ebda differenza bejn il-gruppi taht kura, fl-inċidenza ta' ksur ġdid li ma kienx tal-vertebri. Matul it-terminu kollu ta' l-istudju kien permess l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet oħra li jaġixxu fuq l-għadam.

ii) Id-Densità Minerali ta' l-Għadam (BMD): L-effikaċja ta' Optruma darba kuljum fin-nisa wara l-menopawsa ta' eta sa 60 sena, kemm f'dawk li għandhom u dawk li m'għandhomx utru, kienet stabbilita fuq perijodu ta' kura ta' sentejn. In-nisa kienu ilhom minn 2 sa 8 snin bil-menopawsa. Tliet provi inkludew 1,764 mara wara l-menopawża li kienu ikkurati b'Optruma u calcium, jew il-placebo flimkien ma' calcium. F'wahda minn dawn il-provi in-nisa kienu għaddew minn isterektomija qabel. Optruma kkawżat żidiet sinifikanti fid-densità ta' l-għadma tal-ġenbejn u ta' l-ispina, kif ukoll fil-massa minerali tal-ġisem kollu meta mqabbla mal-placebo. Din iż-żieda kienet ġeneralment wahda ta' 2 % fil-BMD, komparata mal-placebo. Żieda simili fil-BMD dehret fil-grupp tal-kura li rċevew Optruma għal perijodu ta' 7 snin. Fil-provi tal-prevenzjoni, il-perċentaġġ ta' individwi li kellhom żieda jew tnaqqis fil-BMD waqt it-terapija b'raloxifene kienu: fil-każ ta' l-ispina 37% tnaqqis u 63% żieda; u għall-għadam shiħ tal-ġenbejn 29% tnaqqis u 71% żieda.

iii) Il-kinetiċi tal-calcium. Optruma u l-estrogenu jeffettwaw bl-istess mod ir-rimodellar ta' l-għadam u l-metabolizmu tal-calcium. Optruma kienet assoċjata ma' tnaqqis fit-tmermir ta' l-għadam u ċaqlieq medju u pożittiv fil-bilanċ tal-calcium ta' 60 mg kuljum, dovut primarjament għat-tnaqqis fit-telf ta' calcium fl-awrina.

iv) Histomorfometrija (il-kwalità ta' l-għadam). Fi studju fejn Optruma kienet imqabbla ma' l-estrogenu, l-għadam ta' pazjenti ikkurati b'kull wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali kien normali histoloġikament, mingħajr evidenza ta' difetti fil-mineralizzazzjoni, għadam minsuġ u fibrozi tal-mudullun.

Raloxifene inaqas it-tneħħija ta' l-għadam; dan l-effett fuq l-għadam jidher bhala tnaqqis fis-serum u fl-awrina tal-livelli ta' sustanzi li jimmarkaw il-bidla fl-għadam fis-seru tad-demmm u fl-awrina, tnaqqis fit-tmermir ta' l-għadam ibbażat fuq studji kinetiċi ta' calcium radjuattiv, żidiet fil-BMD u tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur.

b) Effetti fuq il-metabolizmu tal-lipidi u r-riskju kardjovaskulari

Provi kliniċi wrew li t-teħid ta' doża ta' Optruma f'doża ta' 60 mg kuljum ta' naqqset b'mod sinifikanti il-kolesterol totali (b'3 sa 6%) u l-kolesterol LDL (b'4 sa 10%). Nisa li kellhom l-oghla livelli ta' kolesterol fil-linja bażi, kellhom l-akbar tnaqqis. Il-konċentrazzjonijiet tal-kolesterol HDL u t-trigliceridi ma' nbidlux b'mod sinifikanti. Wara 3 snin ta' terapija Optruma naqqset il-fibrinogen (6.71%). Fl-istudju dwar il-kura ta' l-osteoporozzi, numru sinifikantement inqas ta' pazjenti ikkurati b'Optruma kellhom bżonn li jinbdew fuq terapija biex jitbaxxa l-livell tax-xaħam fid-demmm, meta mqabbla ma' dawk fuq il-placebo.

It-terapija b'Optruma għal 8 snin ma effettwax b'mod sinifikanti r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti involuti fl-istudju dwar il-kura ta' l-osteoporozzi. L-istess fl-istudju kliniku RUTH, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma effettwax l-inċidenza ta' attackki ta' qalb, ta' bżonn li wieħed jidhol l-isptar minhabba sindromu koronarju akut, ta' attackk ta' puplesija, jew ta' mortalità in ġenerali inkluz l-imwiet kardjovaskulari kollu, (għaż-żieda fir-riskju ta' puplesija fatali ara sezzjoni 4.4)

Ir-riskju relattiv ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini osservati waqt il-kura b'raloxifene kien 1.60 (CI 0.95, 2.71) meta mqabbel ma' dak tal-placebo u kien 1.0 (CI 0.3, 6.2) meta mqabbel mat-terapija

bl-estrogenu jew mat-terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni. Ir-riskju ta' avveniment tromboemboliku kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija.

c) Effetti fuq l-endometriju u l-qiegh tal-pelvis

Fi provi klinici, Optruma ma stimulatx l-endometriju ta' l-utru fil-perijodu ta' wara l-menopawsa. Meta mqabbel mal-plaċebo, raloxifene ma kienx assoċjat ma' tbabar jew tnixxija ta' demm, jew ħxuna ta' l-endometriju. Kważi 3,000 eżami transvaġinali li saru bl-ultrasawnd (TVU) fuq 831 pazjenta, kienu evalwati fil-gruppi kollha ta' dożaġġi differenti. In-nisa kkurati b'raloxifene kellhom konsistentement ħxuna ta' l-endometriju li ma kenitx tintgħaraf minn dik bil-plaċebo. Wara 3 snin ta' kura, mhux inqas minn 5 mm žieda fil-ħxuna ta' l-endometriju, kif assessjat bl-ultrasawnd transvaġinali, kien osservat f'1.9% ta' 211-il mara, ikkurati b'60 mg raloxifene kuljum meta mqabbla ma' 1.8% ta' 219-il mara li rċewew il-plaċebo. Ma kienx hemm differenzi bejn il-grupp ikkurat b'raloxifene u l-grupp li ħadu l-plaċebo, fl-inċidenza ta' tnixxija ta' demm mill-utru, li ġiet irrappurtata.

Bijopsiji ta' l-endometriju meħudin wara terapija ta' 60 mg ta' Optruma kuljum għal sitt xhur, urew endometriju mhux proliferattiv fil-pazjenti kollha. Barra minn hekk, fi studju fejn id-doża ta' Optruma kienet 2.5 drabi akbar minn dik irrakkomandata li għandha tittiehed kuljum, ma kienx hemm evidenza ta' proliferazzjoni ta' l-endometriju, u anqas žieda fil-volum ta' l-utru.

Fil-prova dwar il-kura ta' l-osteoporozī il-ħxuna ta' l-endometriju kienet evalwata kull sena fi grupp, fi ħdan il-grupp kollu nvolut (1,644 pazjenti), għal 4 snin. Il-kejl tal-ħxuna ta' l-endometriju fin-nisa ikkurati b'Optruma ma kienx differenti mill-linja bażi wara 4 snin ta' terapija. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn dawk in-nisa ikkurati b'Optruma u dawk li ħadu l-plaċebo fl-inċidenza ta' fsada mill-vagina (tbabar) jew tisfija vaġinali. Kien hemm inqas nisa minn dawk ikkurati b'Optruma milli nisa li ħadu l-plaċebo li kellhom bżonn xi intervent kirurġiku għall-prolass ta' l-utru. L-informazzjoni dwar is-sigurtà wara 3 snin ta' kura b'raloxifene, tissugġerixxi li l-kura b'raloxifene ma żżidx id-dgħjufija tal-qiegh tal-pelvis u anqas l-interventi kirurġici biex isahħu dan.

Wara 4 snin, raloxifene ma žiedx ir-riskju ta' kanċer ta' l-endometriju jew ta' l-ovarji. Fin-nisa wara l-menopawsa li ħadu il-kura b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit beninju tal-endometriju kienu irrappurtati f'0.9% meta mqabbel ma' 0.3% f'nisa li ħadu il-kura bil-plaċebo.

d) Effetti fuq it-tessut tas-sider

Optruma ma jstimulax it-tessut tas-sider. Fil-firxa kollha tal-provi klinici, ikkontrollati bil-plaċebo, l-Optruma ma setax jingħaraf mill-plaċebo rigward il-frekwenza u severità tas-sintomi fis-sider (ebda nefha, tenerezza u uġigh fis-sider).

Tul l-4 snin tal-prova rigward il-kura ta' l-osteoporozī (li nvolviet 7705 pazjenti), il-kura b'Optruma meta mqabbla mal-plaċebo naqqset ir-riskju totali ta' kanċer tas-sider b'62%, (RR 0.38, CI 0.21, 0.69) u r-riskju ta' kanċer mifruż tas-sider li jinfirax b'71% (RR 0.29, CI 0.13, 0.58) u r-riskju ta' kanċer tas-sider li jinfirax li hu pożittiv għar-riċettur ta' l-estrogenu (ER) b'79% (RR 0.21, CI 0.07, 0.50). Optruma m'għandha ebda effett fuq ir-riskju ta' kanċer tas-sider li huwa negattiv għall-ER. Dawn l-osservazzjonijiet isahħu l-konkluzjoni li raloxifene m'għandu l-ebda attività intrinsika ta' natura agonistika għall-estrogenu fuq fit-tessut tas-sider.

e) Effetti fuq il-funzjoni konjittiva

Ma nstabux effetti avversi fuq il-funzjoni konjittiva.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Raloxifene jiġi assorbit malajr wara t-tehid orali. Madwar 60% ta' doża orali tiġi assorbita. Qabel ma jidhol fiċ-ċirkolazzjoni sistemika jkun hemm glukuronidazzjoni estensiva. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' raloxifene hija ta' 2%. Il-ħin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma u l-bijodisponibbiltà huma funzjonijiet tal-bidla li ssir fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi tiegħu.

Distribuzzjoni

Raloxifene jinfirex estensivament fil-ġisem. Il-volum tad-distribuzzjoni ma jiddependix mid-doża. Raloxifene jintrabat sew mal-proteini tal-plażma (98 sa 99%).

Bijotrasformazzjoni

Permezz ta' metabolizmu *first pass*, Raloxifene jinbidel estensivament f'derivattivi glukuronidi: raloxifene-4¹-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide u raloxifene-6,4¹-diglucuronide. Ma nstabux metaboli oħra. Raloxifene jagħmel inqas minn 1% tal-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi flimkien. Il-livelli ta' raloxifene jinżamm permezz tar-reċiklar enteroepatiku, li jirriżulta f'half-life fil-plażma ta' 27.7 sigħat.

Ir-riżultati minn doži singoli orali ta' raloxifene jintużaw biex jitbassar il-komportament farmakokinetiku ta' doži multipli. Żidiet fid-doži ta' raloxifene jirriżultaw f'żieda fl-erja taħt il-kurva tal-ħin u l-konċentrazzjoni fil-plasma (AUC) li hija ftit anqas minn żieda proporzjonali .

Eliminazzjoni

Il-parti l-kbira tad-doża ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi jitneħħew mill-ġisem fi żmien 5 ijiem u jinsabu primarjament fl-ippurgar, b'inqas minn 6% imneħħija fl-awrina.

Gruppi speċjali ta' pazjenti

L-insuffiċjenza tal-kliwi – Inqas minn 6% tad-doża totali titneħħa mill-ġisem fl-awrina. Fi studju farmakokinetiku li sar fuq grupp ta' nies, tnaqqis ta' 47% fit-tneħħija tal-kreatinina, meta jitqies il-piż tal-ġisem mingħajr it-tessut xaħmi, irriżulta f'17% tnaqqis fit-tneħħija ta' raloxifene u 15% tnaqqis fit-tneħħija tal-konjugi ta' raloxifene.

L-insuffiċjenza tal-fwied – Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' raloxifene f'pazjenti b'ċirrozi u b'indeboliment moderat tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) kien imqabbel ma' dak ta' individwi b'saħħithom. Il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu bejn wieħed u iehor 2.5 drabi oghla mill-kontrolli u kienu jikkorrelaw mal-konċentrazzjonijiet tal-bilirubin.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fi studju li sar fuq il-firien, dwar il-karċinoġeniċità, li dam sejjer sentejn, żieda fl-inċidenza ta' tumuri ta' l-ovarji ta' oriġini taċ-ċelluli tal-granuloża /tat-teka, kienet innotata fl-annimali ta' sess femminil li ħadu doži kbar (279 mg/kg/jum). L-espożizzjoni sistemika (AUC) ta' raloxifene f'dan il-grupp kien bejn wieħed u iehor 400 darba akbar minn dik li tintlaħaq fin-nisa ta' wara l-menopawsa li jiehdu doża ta' 60 mg. Fi studju li sar fuq il-ġrieden dwar il- karċinoġeniċità, li dam sejjer ta' 21 xahar, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' tumuri taċ-ċelluli interstizjali tat-testikoli, adenomi tal-prostata u adenokarċinomi fl-annimali ta' sess maskil, meta ngħataw 41 jew 210 mg/kg, u l-lejomajoblastoma tal-prostata fl-annimali ta' sess maskil li ngħataw 210 mg/kg. Fil-ġrieden ta' sess femminil, iż-żieda fl-inċidenza tat-tumuri tal-ovarji f'annimali li ngħataw 9 sa 242 mg/kg (0.3 sa 32 darba l-AUC fil-bniedem), kienet f'tumuri beninji u malinni ta' oriġini taċ-ċelluli tal-granuloża / tat-teka u tumuri beninji ta' oriġini taċ-ċelluli epitiljali. Il-mammali gerriema ta' sess femminil f'dawn l-istudji kienu

ittrattati waqt il-ħajja riproduttiva tagħhom, meta l-ovarji kienu jiffunzjunaw u jirrispondu ferm għall-istimuli ormonali. F'kuntrast ma' dan il-mudell tal-mammali gerriema fejn l-ovarji jirrispondu ferm, l-ovarja umana, wara l-menopawsa, ma tirispondix relattivament għal stimuli ormonali riproduttivi.

Raloxifene ma kienx ġenotossiku f'ebda waħda minn serje estensiva ta' sistemi ta' testijiet li ntużaw. L-effetti riproduttivi u dawk fuq l-iżvilupp, osservati fl-animali, huma konsistenti mal-profil farmakoloġiku magħruf ta' raloxifene. F'dozi ta' 0.1 sa 10 mg/kg/jum fil-firien ta' sess femminil, Raloxifene fixkel iċ-ċiklu *estrous* fil-firien ta' sess femminil waqt il-kura, iżda ma ttardjax it-tgħammir fertili wara li twaqqaf il-kura, u naqqas bi ffit biss id-daqs tal-boton, zied it-tul ta' żmien tat-tqala, u biddel iż-żmien fl-avvenimenti ta' l-iżvilupp tal-wild. Meta ngħata fil-perijodu ta' qabel il-bajda iffertilizzata tehel mal-ħajt tal-ġuf, raloxifene ittardja u ħarbat il-proċess ta' twaħħil ta' l-embriju li rriżulta f'perijodu itwal ta' tqala u tnaqqis fid-daqs tal-boton, iżda m'effetwax l-iżvilupp ta' l-animall mit-twelid sa kemm infatam. Studji teratoġeniċi saru fuq il-fniek u l-firien. Fil-fniek, l-abort u rata baxxa ta' difetti fis-septum li jifred il-ventrikoli tal-qalb (≥ 0.1 mg/kg), u l-idroċefalija (≥ 10 mg/kg) kienu innotati. Fil-firien kien hemm ittardjar ta' l-iżvilupp tal-fetu, kustilji mgħawwġa u kavitajiet fil-kliewi (≥ 1 mg/kg).

Raloxifene huwa anti-estrogenu qawwi għall-utru tal-far u waqqaf l-iżvilupp ta' tumuri tas-sider, li huwa dipendenti fuq l-estrogenu, fil-firien u l-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-Qalba tal-pillola:

Povidone,
Polysorbate 80
Lactose
Lactose monohydrate
Crospovidone
Magnesium stearate

Ir-Rita tal-pillola:

Titanium dioxide (E171)
Polysorbate 80
Hyromellose
Macrogol 400
Carnauba wax

Linka:

Shellac
Propylene glycol
Indigo carmine (E132).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali. Tiffriżahx.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli ta' Optruma jiġu fil-folji ta' PVC/PE/PCTFE jew fil-fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja. Il-kaxex tal-folji fihom 14, 28 jew 84 pilloli. Il-fliexken huma ta' 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 5 Awwissu 1998
Data ta' l-aħħar tiġdid: 11 ta' Awwissu 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

JJ xahar SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanja

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN, KARTUNA TAL-FLIXKUN:

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OPTRUMA 60 mg pilloli miksija b'rita
raloxifene hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita għandha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride, li hu ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Jinkludi wkoll lactose

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali.

Tiffriżahx.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/074/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Optruma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-FOLJI B' PILLOLI MIKSIIJA B'RITA:

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OPTRUMA 60 mg pilloli miksija b'rita
raloxifene hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita għandha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride, li huwa ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Jinkludi wkoll lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali.
Tiffriżahx.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/074/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/98/074/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/98/074/003 84 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Optruma

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA (PAKKETTI KOLLHA TAL-FOLJI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OPTRUMA 60 mg pilloli miksija b'rita
raloxifene hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot {numru}

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Optruma 60 mg pilloli miksija b'rita raloxifene hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Optruma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Optruma
3. Kif għandek tiehu Optruma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Optruma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Optruma u għalxiex jintuża

Optruma fiha is-sustanza attiva raloxifene hydrochloride.

Optruma tintuża biex tikkura u tipprevjeni l-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawsa. Optruma tnaqqas ir-riskju ta' ksur tal-vertebri fin-nisa bl-osteoporozzi wara l-menopawsa. Ma ntweriex tnaqqis fir-riskju ta' ksur tal-għadam tal-ġenbejn.

Kif taħdem Optruma

Optruma tagħmel parti minn grupp ta' medicini mhux ormonali msejha Modulatori Selettivi għar-Riċetturi ta' l-Estroġenu (SERMs). Meta mara tasal għall-menopawsa, il-livell ta' l-ormon sesswali tal-mara, l-estroġenu, jinżel. Optruma jimita ftit minn dawn l-effetti ta' benfiċċju ta' l-estroġenu wara l-menopawsa.

L-osteoporozzi hija marda fejn l-għadam jirqaq u jiddgħajjef – din il-marda hija speċjalment komuni fin-nisa wara l-menopawsa. Għalkemm tista' ma tikkagunax ebda sintomi għall-ewwel, l-osteoporozzi twassal biex għadmek jinkiser faċilment, speċjalment fis-sinla tad-dahar, il-ġenbejn, u l-polzizjiet, u jista' jikkawża uġiġħ fid-dahar, taqsir mit-tul u dahar mgħawweġ.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Optruma

Tieħux Optruma:

- Jekk qed tiġi kkurata jew kont ikkurata għal tagħqid tad-demem fis-saqajn (trombozi tal-vini fil-fond), fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) jew fl-għajnejn (trombozi tal-vina tar-retina).
- Jekk int allergiku (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal raloxifene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

- Jekk għad hemm il-possibbiltà li tohroġ tqila, Optruma tista' tagħmel ħsara lit-tarbija li għad trid titwieled.
- Jekk għandek mard tal-fwied (eżempji ta' mard tal-fwied huma ċirrozi, indeboliment hafif tal-fwied jew is-suffejra kolestatika).
- Jekk għandek problemi serji fil-kliewi.
- Jekk għandek ħruġ ta' demm mill-vaġina mingħajr spjegazzjoni. Din għandha tkun investigata mit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek kanċer attiv ta' l-utru għax għad m'hemmx esperjenza biżżejjed fl-użu ta' Optruma fin-nisa li għandhom din il-marda.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu **Optruma**.

- Jekk int immobilizzata għal xi żmien bħal meta tkun qiegħda f' sigġu tar-roti, jew qed tistenna biex tidhol l-isptar jew trid toqgħod fis-sodda biex tirkupra wara operazzjoni jew xi marda mhix mistennija għax dawn jistgħu jżidu r-riskju li jkollok xi tgħaqqid tad-demm (trombozi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari jew trombozi fil-vini tal-għajnejn).
- Jekk kellek xi incident ċerebrovaskulari (eż. puplesija), jew jekk it-tabib qallek li hemm riskju għoli li jkollok xi incident ċerebrovaskulari.
- Jekk għandek mard fil-fwied.
- Jekk inti qed tbatu minn kanċer tas-sider, għax m'hemmx esperjenza biżżejjed fuq l-użu ta' l-Optruma fin-nisa b'din il-marda.
- Jekk qiegħda tircievi terapija ta' estrogeni orali.

Mhux probabbli li Optruma tikkawża l-ħruġ tad-demm mill-vaġina. Għalhekk, jekk hemm xi demm ġej mill-vaġina waqt li qed tiegħu Optruma dan mhux mistenni. Għandek tkun investigata mit-tabib tiegħek.

Optruma ma tneħhilek is-sintomi li jifaccaw wara l-menopawsa, bħall-fwawar.

Optruma tbaxxilek il-livell totali tal-kolesterol u tal-kolesterol LDL (dak li hu 'ħazin'). Bħala regola generali m'għandhiex effett fuq it-trigliceridi jew il-kolesterol HDL (dak li hu 'tajjeb'). Madankollu, jekk kont tiegħu l-estrogeni fil-passat u kellek livelli għoljin hafna ta' trigliceridi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Optruma.

Optruma fiha l-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għall-lattosju, tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu din il-medicina.

Medicini oħra u Optruma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tiegħu, xi medicini oħra, anki dawk mingħajr ricetta.

Jekk qiegħda tiegħu xi medicini għall-qalb li fihom id-digitalis jew qiegħda tiegħu xi antikoagulanti bħal warfarin biex traqq id-demm, hemm il-possibbiltà li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jagħmel xi tibdil żgħir fid-doża ta' dawn il-medicini.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tiegħu cholestyramine, medicina li tintuza l-izjed biex tbaxxi l-livelli tax-xaħam fid-demm għax Optruma tista' ma taħdimx sew.

Tqala u Tredidh

Optruma hija biss għall-użu minn nisa wara l-menopawsa u m'għandhiex tittiehed minn nisa li għad jista' jkollhom tarbija. Optruma tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għad trid titwieled.

Tiegħu Optruma jekk inti qed tredda' għax tista' tohroġ fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Optruma m'għandha ebda effett jew għandha effett negligibbli fuq is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

3. Kif għandek tieġu Optruma

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża hija pillola waħda kuljum. Ma tagħmilx differenza f'liema hin tal-ġurnata tieġu l-pillola tiegħek, iżda jekk tieġu l-pillola fl-istess hin kuljum, dan jgħin biex tiftakar teħodha. Tista' teħodha mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-pilloli huma għall-użu orali.

Ibla' l-pillola sħiħa. Jekk trid, tista' tniżżilha b'tazza ilma. M'għandekx tkisser jew tfarrak il-pillola qabel ma teħodha. Pillola miksura jew mfarrka tista' tintieghem hażin u hemm il-possibbiltà li ma tirċivix doża korretta.

It-tabib tiegħek sejjer jgħidlek għal kemm żmien għandek tieġu Optruma. It-tabib għandu mnejn jagħtik parir biex tieġu supplimenti tal-calcium u tal-vitamina D.

Jekk tieġu Optruma aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Jekk tieġu aktar Optruma milli suppost, jista' jkollok bughawwiġijiet f'riġlejk u sturdament.

Jekk tinsa tieġu Optruma

Ħu l-pillola hekk kif tiftakar, imbagħad kompli bħas-soltu. M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieġu.>

Jekk tieqaf tieġu Optruma

Għandek tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek. Hu importanti ħafna li tibqa' tieġu Optruma sakemm ikun ordnatek it-tabib. Optruma tista' biss tikkuralek jew tipprevenilek l-osteoporozzi jekk tkompli tieġu l-pilloli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kullhadd. Il-maġġoranza ta' l-effetti sekondarji li dehru b'Optruma kienu ħfief.

L-aktar effetti sekondarji komuni (jaffettwaw aktar minn pazjent 1 minn kull 10) huma:

- Fwawar (vażodilatazzjoni)
- Sindromu tal-influwenza
- Sintomi gastro-intestinali bħal tqalligh, rimettar, uġigh addominali u stonku mqalleb
- Żieda fil-pressjoni tad-demem

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) huma:

- Uġigh ta' ras inkluża l-emikranja
- Bughawwiġijiet fir-riġlejn
- Nefha ta' l-idejn, tas-saqajn u tar-riġlejn (edima periferali)
- Ġebel fil-marrara
- Raxx
- Sintomi ħfief fis-sider bħal uġigh, zieda fid-daqs u fis-sensittività

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1000) huma:

- Riskju oghla ta' koaguli tad-demem fir-riglejn (trombozi tal-vini fil-fond)
- Riskju oghla ta' koaguli tad-demem fil-pulmuni (embolizmu pulmonari)
- Riskju oghla ta' koaguli tad-demem fl-ghajnejn (trombozi fil-vina tar-retina)
- Il-ġilda madwar vina tkun hamra u tuġa' (tromboflebite tal-vini superfiċjali)
- Formazzjoni ta' embolu f'xi arterja (per eżempju puplesija, inkluż zieda fir-riskju li tmut minn puplesija)
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem

F'każijiet rari ħafna, waqt kura b'Optruma jistgħu jiżiedu l-livelli ta' l-enzimi tal-fwied fid-demem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Optruma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużahx wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali. Tiffriżahx.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Optruma

- Is-sustanza attiva hi raloxifene hydrochloride. Kull pillola fiha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride li hi ekwivalenti għal 56 mg raloxifene.

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-Qalba tal-Pillola: Povidone, polysorbate 80, lactose, lactose monohydrate, crospovidone, magnesium stearate

Ir-Rita tal-Pillola: Titanium dioxide (E171), polysorbate 80, hypromellose, macrogol 400, carnauba wax

L-Inkjostru: Shellac, propylene glycol, indigo carmine (E132).

Kif jidher Optruma u l-kontenut tal-pakkett

Optruma huma pilloli bojod, ovali, miksija b'rita u li għandhom in-numru 4165 stampat fuqhom. Jiġu go folji jew fi fliexken tal-plastik. Il-kaxx tal-folji fihom 14, 28 jew 84 pilloli. Il-fliexken huma ta' 100 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f': xahar SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>