

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raloxifene Teva 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg raloksifeenvesinikkloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeeni vabale alusele.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad õhukese polümeerikattega ovaalse kujuga tabletid, mille ühele küljele on pressitud "60" ja tableti teisele küljele "N".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raloksifeen on näidustatud osteoporoosi raviks ja profülaktikaks menopausijärgses eas naistel. On näidatud, et lülisambamurdude esinemissagedus väheneb oluliselt, kuid reieluukaelamurdude esinemissageduse ei vähene.

Raloksifeeni või teiste ravimpreparaatide, sealhulgas östrogeenide, valikul menopausijärgses eas naise puhul tuleb lähtuda menopausaalsetest sümptomitest, toimest emakale ja rinnanäärmetele ning südameveresoonkonna riskidest ja kasuteguritest (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Tulenevalt haigusprotsessi iseloomust, on raloksifeen ette nähtud pikaajaseks kasutamiseks.

Üldiselt on soovitatav kaltsiumi ja D-vitamiini manustamine naistele, kes ei saa neid aineid toidust piisavalt.

Eakad:

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid:

Raske neerukahjustusega patsiendid ei tohi raloksifeeni kasutada (vt lõik 4.3). Mõõduka ja kerge neerukahjustusega patsientidel tuleb raloksifeeni kasutada ettevaatlikult.

Maksakahjustusega patsiendid:

Raske maksakahjustusega patsiendid ei tohi raloksifeeni kasutada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed:

Raloksifeeni ei tohi kasutada lastel olenemata vanusest. Puudub raloksifeeni asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tableti võib sisse võtta mistahes kellaajal, olenemata söögikordadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Fertiilses eas naised.

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

Maksakahjustus, kaasa arvatud kolestaas.

Raske neerukahjustus.

Ebaselge etioloogiaga emakaverejooks.

Raloksifeeni ei tohi kasutada endomeetriumi vähi sümptomite esinemisel, kuna ravimi ohutust selles patsientide rühmas ei ole piisavalt uuritud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

Piiratud kliinilised andmed on näidanud, et suukaudsetest östrogeenidest indutseeritud hüpertriglytserideemia ($> 5,6$ mmol/l) anamneesiga patsientide puhul võib raloksifeen olla seotud

seerumi triglütseriidide hulga olulise tõusuga. Niisuguse anamneesiga patsientidel tuleb seerumi triglütseriidide taset raloksifeenravi ajal jälgida.

Raloksifeeni ohutust rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole piisavalt uuritud. Raloksifeeni samaaegse kasutamise kohta varajases või hilises staadiumis rinnanäärmevähis ravis kasutatavate ainetega puuduvad andmed. Seetõttu võib raloksifeeni kasutada osteoporoosi raviks ja profülaktikaks ainult pärast rinnanäärmevähis ravi, sh täiendava ravi, lõppu.

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaltsiumkarbonaati või alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide samaaegse manustamine ei mõjuta imenduva raloksifeeni hulka.

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

Raloksifeenil puudub toime ühekordses annuses antud metüülprednisolooni farmakokineetikale.

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

Samaaegselt kasutatavate ravimite mõju raloksifeeni plasmakontsentratsioonidele on uuritud preventatiivsetes ja raviuuringutes. Sageli koosmanustatavad ravimpreparaadid olid: paratsetamool, mittesteroidsed põletikuvastased ained (nagu atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen ja naprokseen), suukaudsed antibiootikumid, H_1 -antagonistid, H_2 -antagonistid ja bensodiasepiinid. Nende ainete samaaegse manustamise kliiniliselt olulist toimet raloksifeeni plasmakontsentratsioonidele ei leitud.

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

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raloksifeen on mõeldud kasutamiseks ainult menopausijärgses eas naistel.

Raloksifeeni ei tohi manustada fertiilses eas naised. Manustatuna rasedale naisele võib raloksifeen põhjustada lootekahjustust. Kui ravimit on kogemata kasutatud raseduse ajal või patsient on selle kasutamise ajal rasestunud, tuleb patsienti võimalikest lootekahjustuse ohtudest informeerida (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas raloksifeen eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole selle ravimi kliiniline kasutamine rinnaga toitvatel naistel soovitatav. Raloksifeen võib mõjutada lapse arengut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Raloksifeenil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliselt kõige olulisemad kõrvaltoimed, millest teatati menopausijärgses eas naistel, keda raviti raloksifeeniga, olid venoosse trombemboolilised juhtumid (vt lõik 4.4), mis esinesid vähem kui 1% ravitud patsientidest.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Allolev tabel annab ülevaate kõrvaltoimetest ja nende esinemissagedusest rohkem kui 13 000 menopausijärgses eas naist hõlmanud ravi ja ennetamise uuringutest ning lisaks turuletulekujärgsetest uuringutest raporteeritud kõrvaltoimete kohta. Ravi kestus neis uuringutes ulatus 6 kuni 60 kuuni. Enamik kõrvaltoimetest ei põhjutanud tavaliselt ravi katkestamise vajadust.

Turuletulekujärgsete teatiste esinemissagedused olid arvatud lähtuvalt platseebokontrolliga kliiniliste uuringute (hõlmab kokku 15 234 patsienti, neist 7601 said 60 mg raloksifeeni ja 7633 platseebot) andmetest, mis viidi läbi osteoporoosiga menopausijärgses eas naistel või kindlaks tehtud koronaartõve (*coronary heart disease*, CHD) või suurenenud koronaartõve riskiga naistel, ilma kõrvaltoimete sageduste võrdluseta platseebogruppides.

Profülaktikapopulatsioonis katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu 10,7 % 581-st raloksifeeni saanud patsiendist ja 11,1 % 584-st platseebot saanud patsiendist. Ravipopulatsioonis katkestas ravi kõrvaltoime tõttu 12,8 % 2557-st raloksifeenravigi olnud patsiendist ja 11,1 % 2576-st platseebot saanud patsiendist.

Kõrvaltoimed on kokkuleppeliselt klassifitseeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired <i>Aeg-ajalt:</i> Trombotsütopeenia ^a
Närvisüsteemi häired <i>Sage:</i> Peavalu, sh migreen ^a <i>Aeg-ajalt:</i> Fataalsed insuldid
Vaskulaarsed häired <i>Väga sage:</i> Vasodilatatsioon (kuumahood) <i>Aeg-ajalt:</i> Venoossed trombembooliad, sh süvaveenide tromboos, kopsuarteri emboolia, silma võrkkesta veenide tromboos, pindmiste veenide tromboflebiit Arteriaalsed trombemboolilised reaktsioonid ^a
Seedetrakti häired <i>Väga sage:</i> Mao-sooletrakti sümptomid ^a nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused

<i>Sage:</i> Lööve ^a
Lihasskeleti ja sidekoe kahjustused <i>Sage:</i> Jala krambid
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired <i>Sage:</i> Rinnanäärme kerged sümptomid ^a nagu valu, suurenemine ja puutehellus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid <i>Väga sage:</i> Gripitaoline sündroom <i>Sage:</i> Perifeerne ödeem
Uuringud <i>Väga sage:</i> Vererõhu tõus ^a

^a turuletulekujärgse kogemuse põhjal kaasatud juhud.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Kõigis raloksifeeni platseebokontrolliga osteoporoosi kliinilistes uuringutes ilmnisid venoossed trombembooliad kokku – sealhulgas süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja silma võrkkesta veenide tromboos – sagedusega ligikaudu 0,8 % ehk 3,22 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Raloksifeeniga ravitud patsientide suhteline risk võrreldes platseeboga oli 1,60 (CI 0,95; 2,71). Trombemboolia oht oli kõige suurem ravi esimesel neljal kuul. Pindmiste veenide tromboflebiidi esinemissagedus oli alla 1 %.

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

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

Teise kõrvaltoimena täheldati jalakrampe (profülaktikapopulatsioonis 5,5 % raloksifeeni grupis ja 1,9 % platseebogrupis ning ravipopulatsioonis 9,2 % raloksifeeni grupis ja 6,0 % platseebogrupis). RUTH uuringus täheldati jalakrampe 12,1 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 8,3 % platseeboga ravitud patsientidel.

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

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

RUTH uuringus esines perifeerset turset 14,1 % raloksifeeniga ravitud patsientidel ja 11,7 % platseeboga ravitud patsientidel, mis oli statistiliselt oluline. Raloksifeeniga platseebo-kontrollitud osteoporoosi kliinilistes uuringutes on raloksifeenravi ajal täheldatud kerget trombotsüütide hulga langust (6...10 %).

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Mõnedes kliinilistes uuringutes manustati kuni 600 mg ööpäevaseid annuseid 8 nädala jooksul ja 120 mg ööpäevaseid annuseid 3 aasta jooksul. Kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud ühtki raloksifeeni üleannustamise juhtumit.

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

Juhuslikul üleannustamisel alla 2-aastastel lastel on olnud maksimaalne teatatud annus 180 mg. Lastel kaasnesid juhusliku üleannustamisega ataksia, pearinglus, oksendamine, lööve, kõhulahtisus, treemor ja nahaõhetus ning alkaliinfosfataasi tõus.

Suurim üleannustamine on olnud ligikaudu 1,5 grammi. Surmajuhtumitest seoses üleannustamisega ei ole teatatud.

Raloksifeenvesinikkloriidil puudub spetsiifiline antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivne östrogeenireseptori modulaator. ATC-kood: G03XC01

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

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

a) Toimed luukoele

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

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

i) Luumurdude esinemissagedus. Uuringus, mis hõlmas 7705 menopausijärgses eas naist keskmise vanusega 66 eluaastat ja kellel esines osteoporoos või osteoporoosiga oli kaasnenud luumurd, vähendas ravi raloksifeeniga 3 aasta jooksul selgroolülimurdude esinemissagedust vastavalt 47 % võrra (suhteline risk 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) ja 31% võrra (suhteline risk 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). 45 osteoporoosiga naist või 15 osteoporoosi ja kaasnenud luumurdudega naist vajaksid raloksifeenravi 3 aasta jooksul, vältimaks 1 või enam selgroolüli murdu. 4 aastat kestnud raloksifeenravi vähendas selgroolülimurdude tekkesagedust vastavalt 46 % (suhteline risk 0,54, CI 0,38; 0,75) ja 32 % (suhteline risk 0,68, CI 0,56; 0,83) osteoporoosiga või osteoporoosi ja kaasneva selgroolülimurruga patsientidel. Ainuüksi neljanda raviaasta jooksul vähendas raloksifeen uute selgroolülimurdude riski 39 % võrra (suhteline risk 0,61, CI 0,43; 0,88). Toimet lülisambavälistele murdudele ei ole näidatud. Neljandast kaheksanda raviaastani lubati patsientidel täiendavalt kasutada bisfosfonaate, kaltsitoniini ja fluoriide ja kõik selles uuringus osalenud patsiendid said kaltsiumi ja D-vitamiini lisandeid.

RUTH uuringus oli teiseseks tulemusnäitajaks luumurdude kliinilise esinemise koondandmed. Raloksifeen vähendas kliiniliste lülisamba murdude esinemissagedust 35 % võrra, võrreldes platseeboga (HR 0,65, CI 0,47; 0,89). Need tulemused võisid olla mõjutatud luukoe mineraalse tiheduse (LMT) algtaseme erinevustest ja lülisamba murdudest. Ravigruppide vahel ei esinenud

erinevusi uute lülisambaväliste murdude esinemissageduses. Kogu uuringu ajal oli lubatud kasutada teisi luukoe ravimeid.

ii) Luukoe mineraalne tihedus (LMT): Raloksifeeni efektiivsus, manustatuna üks kord ööpäevas emakaga või emakata kuni 60-aastastele menopausijärgses eas naistele, tehti kindlaks kaheaastase raviperioodi jooksul. Naistel oli menopausist möödunud 2 kuni 8 aastat. Kolm uuringut hõlmasid 1764 menopausijärgses eas naist, keda raviti raloksifeeni ja kaltsiumiga või platseebo ja kaltsiumi lisandiga. Neist uuringutest ühes olid naised, kellele oli tehtud hüsterektomia. Raloksifeen suurendas oluliselt reieluukaela, selgroo ja üldist keha luustiku mineraalset tihedust võrreldes platseeboga. Toimeks oli üldiselt luukoe mineraalse tiheduse 2 %-ne suurenemine, võrreldes platseeboga. Samasugust luukoe mineraalse tiheduse tõusu täheldati ravigrupil, kes said raloksifeeni kuni 7 aastat. Profülaktikauuringutes täheldati raloksifeenravi ajal LMT kasvu või langust järgmisel protsendil patsientidest: lülisambas 37 %-l vähenes ja 63 %-l suurenes; reieluukaelal 29 %-l vähenes ja 71 %-l suurenes.

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

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

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

b) Toime lipiidide metabolismile ja kardiovaskulaarsele riskile

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

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

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

c) Toimed endomeetriumi ja vaagnapõhjale

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

Endomeetriumi biopsiad, võetuna pärast 6-kuulist ravi raloksifeeni annusega 60 mg ööpäevas, ei näidanud ühelgi patsiendil endomeetriumi proliferatsiooni. Lisaks uuringus, milles kasutati 2,5-kordseid raloksifeeni ööpäevaseid soovitatavaid annuseid, ei nähtud endomeetriumi proliferatsiooni ega emaka mahu suurenemist.

Osteoporoosi ravi uuringus hinnati endomeetriumi paksust uuringupopulatsioonis (1644 patsienti) üks kord aastas 4 aasta jooksul. Endomeetriumi paksus raloksifeeniga ravitud naistel ei erinenud pärast 4-aastast ravi selle lähteväärtusest. Ei esinenud erinevust tupeveritsuse ("määrimise") või tupevooluse esinemissageduse osas raloksifeeni ja platseebo gruppide vahel. Kirurgilist vahelesegamist emaka väljalangemise tõttu vajab vähem raloksifeenravi kui platseebot saanud naised. 3-aastase raloksifeenravi ohutusandmed näitavad, et raloksifeen ei suurenda vaagnapõhja lõtvumist ega vaagnapõhja operatsioonide vajadust.

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

d) Toimed rinnanäärmele

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

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

e) Toime kognitiivsele funktsioonile

Mingeid kõrvaltoimeid kognitiivsele funktsioonile ei ole täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

Eritühmad

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Preželatiniseeritud (maisi)tärklis

Magneesiumstearaat

Povidoon (K30)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

Tableti kate:

Polüdekstroos (E1200)

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 4000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVdC - alumiinium blistrid. Pakendi suurused 14, 28 ja 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/627/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. aprill 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06 veebruar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Ungari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Holland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Raloxifene Teva perioodiliste ohutusaruannete esitamise tsüklil peab järgima viidatava ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamise tsüklit.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Raloxifene Teva 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raloxifeni hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg raloksifeenvesinikkloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeeni vabale alusele.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI PREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/627/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/627/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/627/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Raloxifene Teva 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Raloxifene Teva 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
raloxifeni hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Raloxifene Teva 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid raloksifeenvesinikkloriid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

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

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Raloxifene Teva ja milleks seda kasutatakse

Raloxifene Teva't kasutatakse osteoporoosi raviks ja ennetamiseks menopausijärgses eas naistel. Raloxifene Teva vähendab selgroolülmurdude ohtu menopausijärgse osteoporoosiga naistel. Reieluukaelamurdude ohu vähenemist ei ole tõestatud.

Kuidas Raloxifene Teva töötab

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

Osteoporoos on haigus, mis muudab teie luud hõredateks ja rabedateks, mis on eriti sageli naistel pärast menopausi. Kuigi alguses võib osteoporoos olla ilma sümptomiteta, muudab see teid vastuvõtlikumaks luumurdudele, eriti selgroolülide, reieluukaelaja randmepiirkonna murdudele ning võib põhjustada seljavalu, kehapiikkuse vähenemist ja selja kõverdumist.

2. Mida on vaja teada enne Raloxifene Teva võtmist

Ärge võtke Raloxifene Teva't

- Kui olete raloksifeeni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil esineb veel rasestumise võimalus, Raloxifene Teva võib kahjustada teie loodet.
- Kui teil ravitakse või on varem ravitud verehüübivusega seotud haigusi (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia või silma võrkkesta veeni tromboos).
- Kui teil on maksahaigus (maksahaiguste näidete hulka kuuluvad tsirroos, kerge maksakahjustus või sapipaisust tingitud kollatõbi).
- Kui teil on mistahes ebaselge päritoluga tupeverejooks. Seda peab uurima teie arst.
- Kui teil on emakavähk, kuna selle haigusega naiste puhul puudub Raloxifene Teva kasutamise osas piisav kogemus.
- Kui teil on raskeid neeruhaigusi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Raloxifene Teva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- Kui te olete liikumisvõimetu teatud aja jooksul, näiteks kasutate ratastooli, lähete haiglaravile või peate olema voodis operatsioonist paranemise või ootamatu haiguse tõttu.
- Kui te saate suukaudseid östrogeene.
- Kui te põete rinnanäärmevähki, kuna Raloxifene Teva kasutamisega seda haigust põdevatel naistel on vähe kogemusi.
- Kui teil on olnud tserebrovaskulaarne atakk (nt insult) või kui teie arst on öelnud, et teil on suur risk selle tekkimiseks.
- Kui teil on maksaprobleeme, kuna puudub piisav kogemus maksaprobleemidega patsientidega. Kui teil on probleeme maksaga ja teie arst soovib siiski ravi raloksifeeniga, võite te vajada ravi ajal vere analüüse.

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

Raloxifene Teva ei ravi postmenopausaalseid sümptomeid, näiteks kuumahooge.

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

Muud ravimid ja Raloxifene Teva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te kasutate digitaalset oma südame jaoks või verehüübivust vähendavaid ravimeid, nt varfariini vere vedeldamiseks, võib teie arstil osutada vajalikuks korrigeerida nende ravimite annuseid.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate kolestüramiini, mida kasutatakse peamiselt lipiidide taset alandava ravimina.

Rasedus ja imetamine

Raloxifene Teva't võivad kasutada ainult menopausijärgses eas naised ja seda ei tohi kasutada rasedustumisvõimelised naised. Raloxifene Teva võib kahjustada loodet.

Ärge võtke Raloxifene Teva't kui te toidate last rinnaga, sest ravim võib erituda rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Raloxifene Teva'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele või masinate käsitsemisele.

3. Kuidas Raloxifene Teva't võtta

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

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

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tablett alla tervelt. Kui soovite, võite juua peale klaasitäie vett.

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

Kui te võtate Raloxifene Teva't rohkem kui ette nähtud

Rääkige oma arstile või apteekrile. Kui te võtate Raloxifene Teva't rohkem kui ette nähtud, võivad teil tekkida jalakrambid ja pearinglus.

Kui te unustate Raloxifene Teva't võtta

Võtke tablett kohe, kui see meelde tuleb ja jätkake edaspidi nii nagu enne.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Raloxifene Teva võtmise

Kõigepealt peate konsulteerima arstiga.

On oluline, et te jätkate Raloxifene Teva võtmist niikaua, kuni arst teile ravimit määrab.

Raloxifene Teva saab teie osteoporoosi ravida vaid siis, kui te jätkate tablettide võtmist.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

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

Sage (võib esineda 1-l kuni 10-l inimesel 100-st)

- Peavalu, sh migreen
- Jalakrambid.
- Käte, labajalgade ja jalasäärte turse (perifeerne turse).
- Sapikivid.
- Lööve
- Rinnanäärme kerged sümptomid nagu valu, suurenemine ja puutehellus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

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

Harvadel juhtudel võivad Raloxifene Teva-ravi ajal tõusta maksaensüümide tasemed veres.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku

teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Raloxifene Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või fooliumil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Raloxifene Teva sisaldab

- Toimeaine on raloksifeenvesinikkloriid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg raloksifeenvesinikkloriidi, mis vastab 56 mg raloksifeenile.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: eelželatiniseeritud (maisi)tärklis, magneesiumstearaat, povidoon (K30), kolloidne veevaba ränidioksiid ja mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga.
Tableti kate: polüdekstroos (E1200), titaandioksiid (E171), hüpromelloos (E464) ja makrogool 4000.

Kuidas Raloxifene Teva välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ovaalse kujuga tabletid, mille ühele küljele on pressitud number “60” ja teisele küljele “N”.

Raloxifene Teva 60 mg on saadaval pakendi suurustes 14, 28 ja 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootjad:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.