

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Optruma 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg raloksifenklorida, što odgovara 56 mg slobodne baze raloksifena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži laktozu (149,40 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su eliptičnog oblika, bijele boje, s otisnutom šifrom „4165“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Optruma je indicirana u liječenju i prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi. Dokazano je da značajno smanjuje incidenciju prijeloma kralježaka, ali ne i kuka.

Prilikom odluke o izboru Optrume ili drugih terapija, uključujući i estrogensku terapiju, u pojedinih žena u postmenopauzi moraju se uzeti u obzir simptomi menopauze, učinci na tkivo maternice i dojke te srčano-krvožilni rizici i koristi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta na dan primijenjena peroralno, a može se uzeti u bilo koje doba dana neovisno o obroku. Zbog prirode bolesti Optruma je namijenjena za dugotrajnu primjenu.

Ženama koje hranom unose male količine kalcija i vitamina D općenito se savjetuje uzimanje nadomjestaka kalcija i vitamina D.

Stariji:

Prilagođavanje doze kod starijih nije potrebno.

Oštećenje bubrega:

Optrumu ne smiju uzimati bolesnice s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnica sa umjerenim i blagim bubrežnim oštećenjem Optrumu treba uzimati s oprezom.

Oštećenje jetre:

Optrumu ne smiju uzimati bolesnice s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Optrumu ne smiju uzimati djeca bilo koje dobi. Nema relevantne primjene Optrume u pedijatrijskoj populaciji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ne smiju je uzimati žene u generativnoj dobi (vidjeti dio 4.6).

Aktivni ili venski tromboembolijski događaji (VTE) u anamnezi, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu vene retine.

Oštećenje jetre, uključujući kolestazu.

Teško oštećenje bubrega.

Neobjašnjivo krvarenje iz maternice.

Optrumu ne smiju uzimati bolesnice sa znacima ili simptomima raka endometrija jer sigurnost u toj skupini bolesnica nije još dovoljno ispitana.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena raloksifena povezana je s povećanim rizikom od razvoja venskih tromboembolijskih događaja koji je sličan onom prijavljenom riziku pri primjeni hormonske nadomjesne terapije. Odnos rizika i koristi mora se uzeti u obzir kod bolesnica s rizikom nastanka venskih tromboembolijskih događaja bilo koje etiologije. Liječenje Optrumom treba se prekinuti u slučaju nastanka bolesti ili stanja koja dovode do dugotrajne imobilizacije. Do prekida liječenja mora doći što prije u slučaju bolesti ili 3 dana prije imobilizacije. Terapija se ne smije nastaviti prije nego što se izliječi nastalo stanje i bolesnica postane potpuno pokretljiva.

U ispitivanju žena u postmenopauzi s dokazanom koronarnom bolesti srca ili povećanim rizikom od koronarnih događaja, raloksifen u usporedbi s placebom nije utjecao na incidenciju infarkta miokarda, hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma, ukupnu smrtnost uključujući ukupnu srčano-krvožilnu smrtnost ili moždani udar. Međutim, uočen je povećani broj smrti od moždanog udara u žena koje su primale raloksifen. Incidencija smrtnosti od moždanog udara bila je 2,2 od 1000 žena godišnje za raloksifen prema 1,5 od 1000 žena godišnje za placebo (vidjeti dio 4.8.). Taj nalaz treba uzeti u obzir prilikom propisivanja raloksifena ženama u postmenopauzi koje su imale moždani udar ili druge značajne čimbenike rizika za pojavu moždanog udara, kao što su tranzitorna ishemijska ataka ili fibrilacija atrijska.

Nema dokaza o proliferaciji endometrija. Svako krvarenje iz maternice tijekom liječenja Optrumom nije očekivano te ga specijalist mora u potpunosti ispitati. Dvije najčešće dijagnoze povezane s krvarenjem iz maternice tijekom terapije raloksifenom bile su atrofija endometrija i benigni polipi endometrija. U žena u postmenopauzi koje su liječene raloksifenom tijekom 4 godine benigni polipi endometrija javili su se u 0,9 % u usporedbi s 0,3 % žena koje su uzimale placebo.

Raloksifen se primarno metabolizira u jetri. Nakon pojedinačne doze raloksifena primijenjene u bolesnika s cirozom jetre i blagim oštećenjem jetre (stadij A prema Child-Pughu) nastale koncentracije raloksifena u plazmi bile su približno 2,5 puta više od kontrolnih. Povišenje je koreliralo s koncentracijom ukupnog bilirubina. Stoga se primjena Optrume ne preporučuje u bolesnika s insuficijencijom jetre. Tijekom terapije treba pažljivo pratiti vrijednosti serumskih koncentracija ukupnog bilirubina, gama glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ALT i AST ako se uoče povišene vrijednosti.

Ograničeni klinički podaci sugeriraju da primjena raloksifena može biti povezana sa značajnim porastom serumskih triglicerida u bolesnica koje su imale hipertrigliceridemiju (> 5,6 mmol/l)

izazvanu oralnim estrogenima. Bolesnicama s tom anamnezom treba pratiti vrijednosti serumskih triglicerida tijekom uzimanja raloksifena.

Sigurnost primjene Optrume u bolesnica s karcinomom dojke nije dovoljno ispitivana. Nema raspoloživih podataka o istodobnom uzimanju Optrume i lijekova koji se koriste u liječenju ranog ili uznapredovalog karcinoma dojke. Stoga Optrumu treba uzimati u liječenju i prevenciji osteoporoze samo nakon što je liječenje karcinoma dojke, uključujući i adjuvantnu terapiju, završeno.

Ne preporučuje se istodobno uzimanje raloksifena i sistemskih estrogena jer su podaci o sigurnosti takve primjene ograničeni.

Optruma nije učinkovita u smanjivanju vazodilatacije (navala crvenila uz osjećaj vrućine) niti drugih simptoma menopauze povezanih s manjkom estrogena.

Optruma sadrži laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebale uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena antacida koji sadrže kalcijev karbonat ili aluminijev i magnezijev hidroksid ne utječe na sistemsku izloženost raloksifenu.

Istodobna primjena raloksifena i varfarina ne mijenja farmakokinetičke osobine tih spojeva. Međutim, uočena su umjerena smanjenja protrombinskog vremena što iziskuje praćenje tog vremena kod istodobne primjene raloksifena s varfarinom ili derivatima kumarina. Učinci na protrombinsko vrijeme mogu se razviti tijekom nekoliko tjedana nakon što se uvede terapija Optrumom bolesnicama koje već uzimaju kumarinsku antikoagulantnu terapiju.

Raloksifen ne utječe na farmakokinetiku metilprednizolona koji je jednokratno primjenjen.

Raloksifen ne utječe na stanje dinamičke ravnoteže AUC-a digoksina. $C_{\max}$ digoksina povećana je za manje od 5 %.

U ispitivanjima prevencije i liječenja proučen je utjecaj istodobno primijenjenih lijekova na koncentracije raloksifena u plazmi. Često istodobno primijenjivani lijekovi uključivali su: paracetamol, nesteroidne protuupalne lijekove (kao što su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen i naproksen), oralne antibiotike, H_1 -antagoniste, H_2 -antagoniste i benzodiazepine. Nisu ustanovljeni klinički značajni učinci istodobne primjene tih lijekova na koncentraciju raloksifena u plazmi.

Istodobna primjena vaginalnih estrogenskih preparata bila je dopuštena tijekom programa kliničkih ispitivanja ako je bilo potrebno liječiti simptome vaginalne atrofije. U bolesnica koje su liječene Optrumom nije bilo njihove značajno veće primjene u usporedbi s bolesnicama na placebo.

In vitro raloksifen ne pokazuje interakcije s vezanjem varfarina, fenitoina ili tamoksifena.

Raloksifen se ne smije istodobno primjenjivati s kolestiraminom (ili s drugim anion izmjenjivačkim smolama), koji značajno smanjuje apsorpciju i enterohepatično kruženje raloksifena.

Vršne koncentracije raloksifena smanjene su tijekom istodobne primjene ampicilina. Međutim, kako ukupni opseg apsorpcije i brzina eliminacije raloksifena ostaju nepromijenjeni, raloksifen se može istodobno primjenjivati s ampicilinom.

Raloksifen umjereno povišuje koncentraciju globulina za koje se vežu hormoni, uključujući globuline za koje se vežu steroidni spolni hormoni (SHBG), globuline za koje se veže tiroksin (TBG) te globuline za koje se vežu kortikosteroidi (CBG), koje prati povišenje ukupnih koncentracija hormona. Te promjene ne utječu na koncentracije slobodnih hormona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Optruma je namijenjena samo za primjenu kod žena u postmenopauzi.

Optrumu ne smiju uzimati žene generativne dobi. Raloksifen može uzrokovati oštećenje fetusa ako se primijeni kod trudnice. Ako se lijek greškom uzme tijekom trudnoće ili tijekom uzimanja lijeka bolesnica ostane trudna, bolesnicu se mora upozoriti o mogućim opasnostima za fetus (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se raloksifen/metaboliti relaoksifena u majčino mlijeko. Nije moguće isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Njegova se klinička primjena stoga ne može preporučiti dojiljama. Optruma može utjecati na razvoj djeteta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Raloksifen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Klinički najznačajnije nuspojave prijavljene kod žena u postmenopauzi liječenih Optrumom bili su venski tromboembolijski događaji (vidjeti dio 4.4) koji su se pojavili u manje od 1% liječenih bolesnica.

b. Tablični sažetak nuspojava

Tablica niže prikazuje nuspojave i učestalost opažene u ispitivanjima liječenja i prevencije koja su uključivala preko 13 000 žena u postmenopauzi zajedno s nuspojavama proizašlim iz posmarketinških izvješća. Dužina trajanja liječenja u tim ispitivanjima iznosila je od 6 do 60 mjeseci. Većina nuspojava obično nije zahtijevala prekid liječenja.

Učestalosti za postmarketinška izvješća izračunate su iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja (koja uključuju ukupno 15 234 bolesnice, 7601 koje su uzimale raloksifen od 60 mg i 7633 koje su uzimale placebo) u žena u postmenopauzi s osteoporozom, ili dokazanom koronarnom bolesti srca (KBS), ili povećanim rizikom za KBS-a, bez usporedbe s učestalostima štetnih događaja u skupinama kojima je dodijeljen placebo.

U skupini od 581 bolesnice koje su uzimale Optrumu u svrhu prevencije, liječenje je prekinuto zbog bilo koje nuspojave u 10,7 %, a u skupini od 584 bolesnica koje su uzimale placebo u 11,1 % slučajeva. U skupini od 2557 bolesnica koje su uzimale Optrumu u svrhu liječenja osteoporoze, liječenje je prekinuto zbog bilo kojeg štetnog kliničkog događaja u 12,8 %, a u skupini od 2576 bolesnica koje su uzimale placebo u 11,1 % slučajeva.

Unutar svake grupe učestalost nuspojave klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji krvi i limfnog sustava
<i>Manje često:</i> trombocitopenija ^a
Poremećaji živčanog sustava
<i>Često:</i> glavobolja, uključujući migrenu ^a
<i>Manje često:</i> fatalni moždani udari

Krvožilni poremećaji <i>Vrlo često:</i> vazodilatacija (navale crvenila uz osjećaj vrućine) <i>Manje često:</i> venski tromboembolijski događaji, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, trombozu vene retine, tromboflebitis površinskih vena arterijske tromboembolijske reakcije ^a
Poremećaji probavnog sustava <i>Vrlo često:</i> gastrointestinalni simptomi ^a kao što su mučnima, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Često:</i> osip ^a
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva <i>Često:</i> grčevi u nogama
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki <i>Često:</i> blagi simptomi dojki ^a kao što su bol, povećanje i osjetljivost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Vrlo često:</i> sindrom nalik gripi <i>Često:</i> periferni edemi
Pretrage <i>Vrlo često:</i> povišen krvni tlak ^a

^a Uključeni pojmovi na temelju postmarketinškog iskustva.

c. Opis odabranih nuspojava

Pojava vazodilatacije (navala crvenila uz osjećaj vrućine) umjereno je povećana u bolesnica koje su uzimale Optrumu u usporedbi s bolesnicama koje su uzimale placebo (klinička ispitivanja u prevenciji osteoporoze, 2 do 8 godina postmenopauzalno, 24,3 % Optruma i 18,2 % placebo; klinička ispitivanja u liječenju osteoporoze, srednja dob 66 godina, 10,6 % za Optrumu i 7,1 % placebo). Ta nuspojava najčešća je unutar prvih 6 mjeseci terapije i rijetko se događa de novo nakon tog perioda.

U ispitivanju RUTH u koje je bilo uključeno 10 101 žena u postmenopauzi s dokazanom koronarnom bolesti srca ili s povećanim rizikom za koronarne događaje, pojava vazodilatacije (navala crvenila uz osjećaj vrućine) uočena je u 7,8 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 4,7 % bolesnica koje su liječene placebom.

Tijekom svih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja raloksifena u osteoporozi pojava venskih tromboembolijskih događaja, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu vene retine, očitovale se s učestalošću od približno 0,8 % ili 3,22 slučaja na 1000 bolesnika-godina. Relativni rizik u bolesnica liječenih Optrumom bio je 1,60 (CI 0,95 – 2,71), uspoređujući sa skupinom na placebo. Rizik od tromboembolijskog događaja bio je najveći u prva četiri mjeseca terapije. Tromboflebitis površinskih vena javljao se s učestalošću manjom od 1 %.

U ispitivanju RUTH venski tromboembolijski događaji javili su se s učestalošću od približno 2,0 % ili 3,88 slučajeva na 1000 bolesnika-godina u skupini koja je liječena raloksifenom i 1,4 % ili 2,70 slučajeva na 1000 bolesnika-godina u skupini koja je dobivala placebo. Omjer hazarda za sve pojave VTE događaja u ispitivanju RUTH bio je HR = 1,44, (1,06 - 1,95). Tromboflebitis površinskih vena javio se s učestalošću od 1 % u skupini liječenoj raloksifenom i 0,6 % u skupini koja je dobivala placebo.

U ispitivanju RUTH raloksifen nije utjecao na incidenciju moždanog udara u usporedbi s placebom. Međutim, postojao je porast smrtnosti uslijed moždanog udara u žena kojima je dodijeljen raloksifen. Incidencija smrtnosti od moždanog udara bila je 2,2 od 1000 žena godišnje u skupini koja je primala raloksifen prema 1,5 od 1000 žena godišnje u placebo skupini (vidjeti dio 4.4). Tijekom prosječnog praćenja od 5,6 godina 59 (1,2%) žena liječenih raloksifenom umrlo je uslijed moždanog udara u usporedbi s 39 (0,8%) žena koje su primale placebo.

Grčevi u nogama još su jedna uočena nuspojava (5,5 % kod Optrume i 1,9 % kod placeba u skupini koja je uzimala raloksifen za prevenciju te 9,2 % kod Optrume i 6,0 % kod placeba u skupini koja je uzimala raloksifen za liječenje).

U ispitivanju RUTH uočena je pojava grčeva u nogama u 12,1 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 8,3 % bolesnica koje su dobivale placebo.

Sindrom nalik gripi prijavljen je u 16,2 % bolesnica koje su liječene Optrumom i u 14,0 % bolesnica koje su dobivale placebo.

Primijećena je još jedna promjena koja nije bila statistički značajna ($p > 0,05$), ali koja je pokazala značajnu ovisnost o dozi. To je bio periferni edem koji se javio s incidencijom od 3,1 % za Optrumu i 1,9 % za placebo u skupini koja je uzimala raloksifen za prevenciju; te koji se javio s incidencijom od 7,1 % za Optrumu i 6,1 % za placebo u skupini koja je uzimala raloksifen za liječenje.

U ispitivanju RUTH periferni edem pojavio se u 14,1 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 11,7 % bolesnica koje su dobivale placebo, što je bilo statistički značajno.

Blago smanjenje (6-10 %) broja trombocita zabilježeno je tijekom liječenja raloksifenom u placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima raloksifena u osteoporozi.

Zabilježeni su rijetki slučajevi umjerenog porasta razine AST i/ili ALT, gdje se ne može isključiti uzročna povezanost s raloksifenom. Slična učestalost porasta primijećena je u bolesnica na placebo. U ispitivanju (RUTH) žena u postmenopauzi s dokazanom koronarnom bolešću srca ili s povećanim rizikom od koronarnih događaja pojavila se dodatna nuspojava, kolelitijaza, u 3,3 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 2,6 % bolesnica koje su uzimale placebo. Stope kolecistektomija za raloksifen (2,3 %) nisu bile statistički značajno različite od placeba (2,0 %).

Optruma ($n = 317$) je uspoređena s kontinuiranom kombiniranom hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT) ($n = 110$) ili cikličkom HNT-om ($n = 205$) u bolesnica tijekom nekih kliničkih ispitivanja. Incidencija simptoma što se tiče dojke i krvarenja iz maternice bila je značajno niža u skupini žena liječenih raloksifenom u usporedbi sa ženama liječenih bilo kojom vrstom HNT-e.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U nekim kliničkim ispitivanjima davane su dnevne doze do 600 mg tijekom 8 tjedana i 120 mg tijekom 3 godine. Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja raloksifenom tijekom kliničkih ispitivanja.

U odraslih bolesnica koje su uzele više od 120 mg u jednokratnoj dozi prijavljeni su simptomi grčeva u nogama i omaglice.

Kod slučajnih predoziranja u djece mlađe od 2 godine najviša prijavljena doza bila je 180 mg. Simptomi slučajnog predoziranja u djece uključivali su ataksiju, omaglicu, povraćanje, osip, proljev, tremor, crvenilo uz osjećaj vrućine i porast vrijednosti alkalne fosfataze.

Najveće predoziranje iznosilo je otprilike 1,5 grama. Nisu prijavljeni slučajevi smrtnog ishoda povezani s predoziranjem.

Ne postoji specifični antidot za raloksifenklorid.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni modulator estrogenskih receptora, ATK oznaka: G03XC01.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinak

Kao selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM) raloksifen ima selektivna agonistička ili antagonistička djelovanja na tkiva koja podliježu učincima estrogena. Agonistički djeluje na kosti te djelomično na metabolizam kolesterola (sniženje razine ukupnog i LDL-kolesterola), ali ne i na hipotalamus ili na tkiva maternice ili dojke.

Biološki učinci raloksifena, poput učinaka estrogena, posredovani su vezanjem velikim afinitetom za estrogenske receptore i regulacijom genske ekspresije. Posljedica tog vezanja jest diferencijalna ekspresija multiplih estrogen-reguliranih gena u raznim tkivima. Podaci upućuju da estrogenski receptori reguliraju gensku ekspresiju na najmanje dva različita načina koja su ligandno, tkivno i/ili genski specifična.

a) Učinci na skelet

Smanjenje raspoloživosti estrogena koje se javlja nakon menopauze dovodi do znatnog povećanja resorpcije kosti, gubitka kosti i rizika od nastanka prijeloma. Gubitak kosti izrazito je brz prvih 10 godina nakon menopauze, kada je kompenzatorno povećanje koštane izgradnje nedostavno u usporedbi s gubitkom zbog resorpcije. Drugi rizični čimbenici koji mogu izazvati razvoj osteoporoze uključuju ranu menopauzu, osteopeniju (najmanje 1 SD ispod vršne koštane mase), mršavu konstituciju, bjelačku ili azijsku rasnu pripadnost i osteoporozu u obiteljskoj anamnezi. Nadomjesna terapija uglavnom zaustavlja prekomjernu resorpciju kosti. U žena u postmenopauzi koje boluju od osteoporoze Optruma smanjuje incidenciju prijeloma kralježaka, čuva koštanu masu i povećava mineralnu gustoću kostiju (BMD, bone mineral density).

Na temelju navedenih rizičnih čimbenika prevencija osteoporoze Optrumom indicirana je u žena unutar deset godina od nastupa menopauze, s vrijednošću BMD-a kralježnice u rasponu od 1,0 do 2,5 SD ispod srednje vrijednosti zdrave mlade populacije, uzimajući u obzir visoki doživotni rizik od nastanka osteoporotičnih prijeloma. Također, Optruma je indicirana u liječenju osteoporoze ili utvrđene osteoporoze u žena s vrijednošću BMD kralježnice 2,5 SD ispod srednje vrijednosti zdrave mlade populacije i/ili s prijelomima kralježaka neovisno o BMD-u.

i) Incidencija prijeloma. U ispitivanju provedenom na 7705 žena u postmenopauzi srednje dobi od 66 godina s osteoporozom ili osteoporozom s postojećim prijelomom, 3-godišnje liječenje Optrumom smanjilo je incidenciju prijeloma kralježaka za 47 % (RR 0,53; CI 0,35; 0,79; $p < 0,001$) odnosno za 31 % (RR 0,69; CI 0,56; 0,86; $p < 0,001$). Četrdeset i pet žena s osteoporozom ili 15 žena s osteoporozom s postojećim prijelomom morale bi se liječiti Optrumom tijekom 3 godine da bi se spriječio nastanak jednog ili više prijeloma kralježaka. Liječenje Optrumom tijekom 4 godine smanjilo je incidenciju prijeloma kralježaka za 46 % (RR 0,54; CI 0,38; 0,75), odnosno 32 % (RR 0,68; CI 0,56; 0,83) u bolesnica s osteoporozom, odnosno osteoporozom s postojećim prijelomom. Samo u četvrtoj godini liječenja Optruma je smanjila rizik novonastalog prijeloma kralješka za 39 % (RR 0,61; CI 0,43; 0,88). Učinak na nevertebralne prijelome nije pokazan. Od 4. do 8. godine liječenja bolesnicama je bilo dopušteno istodobno uzimanje bisfosfonata, kalcitonina i fluorida i sve bolesnice uključene u ovo ispitivanje primale su nadomjestke kalcija i vitamina D.

U ispitivanju RUTH prikupljeni su podaci o ukupnim kliničkim prijelomima kao sekundarnom ishodu. U usporedbi s placebom Optruma je smanjila incidenciju kliničkih prijeloma kralježaka za 35 % (HR 0,65; CI 0,47; 0,89). Ti rezultati mogu biti iskrivljeni (confounded) zbog razlike u početnom BMD-u i broju prijeloma kralježaka između dvije skupine. Nije bilo razlika između terapijskih skupina u incidenciji novih nevertebralnih prijeloma. Tijekom trajanja ispitivanja bilo je dopušteno istodobno uzimanje drugih lijekova koji djeluju na koštano tkivo.

ii) Mineralna gustoća kosti (BMD): Djelotvornost Optrume primijenjene jednom dnevno u žena u postmenopauzi do 60 godina života s maternicom ili bez nje utvrđena je tijekom dvogodišnjeg liječenja. Žene su bile u postmenopauzi od 2 do 8 godina. Tri su ispitivanja obuhvatila 1764 žene u postmenopauzi koje su liječene Optrumom i kalcijem ili placebom s nadomjestkom kalcija. U jednom od tih ispitivanja žene su ranije imale histerektomiju. Optruma je značajno povećala gustoću kosti kuka i kralježnice te cjelokupnu mineralnu masu tijela u usporedbi s placebo skupinom. To je uglavnom bilo povećanje od 2 % BMD-a u usporedbi s placebom. Slično povećanje BMD-a uočeno je i u liječenoj skupini koja je dobivala Optrumu do 7 godina. U ispitivanjima prevencije, postotak ispitanika u kojih se povećao ili smanjio BMD tijekom liječenja raloksifenom iznosio je: za kralježnicu 37 % smanjenje i 63 % povećanje te za kuk 29 % smanjenje i 71 % povećanje.

iii) Kinetika kalcija. Optruma i estrogen slično utječu na pregradnju kosti i metabolizam kalcija. Optruma je povezana sa smanjenjem resorpcije kosti i sa srednjim pozitivnim pomakom u ravnoteži kalcija od 60 mg dnevno prije svega zbog smanjenog gubitka kalcija urinom.

iv) Histomorfometrija (kvaliteta kosti). U ispitivanju u kojem se uspoređivala Optruma s estrogenom, kosti bolesnica koje su liječene jednim od lijekova bile su histološki uredne, bez dokaza poremećaja mineralizacije, iskrivljenja kostiju ili fibroze srži.

Raloksifen smanjuje resorpciju kosti; taj učinak na kosti iskazuje se smanjenjem razine biljega koštane pregradnje u serumu i urinu, smanjenjem resorpcije kosti na temelju ispitivanja kinetike radioaktivno-obilježenog kalcija, povećanjem BMD-a i smanjenjem incidencije prijeloma.

b) Učinci na metabolizam lipida i srčano-krvožilni rizik

Klinička ispitivanja pokazala su da dnevna primjena Optrume u dozi od 60 mg značajno snižava razinu ukupnog kolesterola (3 do 6 %) i LDL-kolesterola (4 do 10 %). Žene s najvišom početnom vrijednošću kolesterola ujedno su imale i najveće sniženje vrijednosti. Koncentracije HDL-kolesterola i triglicerida nisu se značajno promijenile. Nakon 3-godišnje terapije Optruma je smanjila fibrinogen (6,71 %). U ispitivanju liječenja osteoporoze značajno manji broj bolesnica liječenih Optrumom zahtijevao je uvođenje hipolipemičke terapije u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Liječenje Optrumom u trajanju od 8 godina nije značajno utjecalo na rizik nastanka srčano-krvožilnih događaja u bolesnica uključenih u ispitivanje liječenja osteoporoze. Slično tome u ispitivanju RUTH, raloksifen nije utjecao na incidenciju infarkta miokarda, hospitalizaciju zbog akutnog koronarnog sindroma, moždani udar ili ukupnu smrtnost, uključujući ukupnu srčano-krvožilnu smrtnost, u usporedbi s placebom (za porast rizika od moždanog udara sa smrtnim ishodom vidjeti dio 4.4).

Relativni rizik od venskih tromboembolijskih događaja tijekom liječenja raloksifenom iznosio je 1,60 (CI 0,95; 2,71) uspoređujući s placebom te 1,0 (CI 0,3; 6,2) uspoređujući s estrogenskom ili hormonskom nadomjesnom terapijom. Rizik od tromboembolijskog događaja bio je najviši u prva četiri mjeseca liječenja.

c) Učinci na endometriju i dno zdjelice

U kliničkim istraživanjima Optruma nije stimulirala endometriju maternice u postmenopauzi. U usporedbi s placebom raloksifen nije bio povezan s pojavom probojnog ili drugog krvarenja ili hiperplazijom endometrija. Ocijenjeno je približno 3000 transvaginalnih ultrazvučnih (TVUZV) pregleda u 831 ženu iz svih skupina doziranja. U skupini žena koje su liječene raloksifenom debljina endometrija nije se razlikovala od skupine žena koje su uzimale placebo. Nakon 3-godišnjeg liječenja, transvaginalnim ultrazvukom izmjereno je povećanje debljine endometrija od najmanje 5 mm u 1,9 % od 211 žena koje su liječene raloksifenom u dozi od 60 mg/dan u usporedbi s 1,8 % od 219 žena koje su dobivale placebo. Nije postojala razlika između raloksifenske i placebo skupine u pogledu incidencije krvarenja iz maternice.

Biopsije endometrija uzete nakon šestomjesečne terapije Optrumom u dozi od 60 mg dnevno u svih su bolesnica pokazale neproliferativni endometrij. Nadalje, u ispitivanju u kojemu je primijenjena doza raloksifena 2,5 puta veće od preporučene dnevne doze Optrume nije postojao dokaz o proliferaciji endometrija niti povećanje volumena maternice.

U istraživanju liječenja osteoporoze, u razdoblju od 4 godine jednom godišnje ispitana je debljina endometrija u podskupini ispitivane populacije (1644 bolesnice). Nakon 4 godine, u žena koje su liječene Optrumom, izmjerena debljina endometrija nije se razlikovala od početnih vrijednosti. Nije postojala razlika između žena koje su liječene Optrumom u usporedbi s placebo u incidenciji vaginalnog krvarenja (probojnog krvarenja) ili vaginalnog iscjetka. Manji broj kirurških zahvata zbog prolapsa maternice zabilježen je u žena liječenih Optrumom u usporedbi sa ženama koje su uzimale placebo. Podaci o sigurnosti primjene nakon 3 godine liječenja raloksifenom govore u prilog tome da liječenje raloksifenom ne uzrokuje povećanu relaksaciju dna zdjelice i potrebu za kirurškim zahvatom dna zdjelice.

Nakon 4 godine raloksifen nije povećao rizik za karcinom endometrija ili jajnika. U žena u postmenopauzi koje su liječene raloksifenom tijekom 4 godine, benigni polipi endometrija zabilježeni su u 0,9 % slučajeva u usporedbi s 0,3 % žena koje su uzimale placebo.

d) Učinci na tkivo dojke

Optruma ne stimulira tkivo dojke. U svim placebo kontroliranim ispitivanjima nije se mogla uočiti razlika između Optrume i placeba u učestalosti pojave i težini simptoma dojke (bez edema, osjetljivosti i bolnih dojki).

U ispitivanju liječenja osteoporoze tijekom 4 godine (koje je uključivalo 7705 bolesnica) liječenje Optrumom u usporedbi s placebo smanjilo je rizik od ukupnog karcinoma dojke za 62 % (RR 0,38; CI 0,21; 0,69), rizik od invazivnog karcinoma dojke za 71 % (RR 0,29; CI 0,13; 0,58), i rizik od invazivnog karcinoma dojke pozitivnog na estrogenski receptor (ER) za 79 % (RR 0,21; CI 0,07; 0,50). Optruma nema učinak na rizik od karcinoma dojke negativnog na ER. Ta zapažanja idu u prilog zaključku da raloksifen nema intrinzično agonističko djelovanje estrogena u tkivu dojke.

e) Učinci na kognitivne funkcije

Nisu primijećeni štetni učinci na kognitivne funkcije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Raloksifen se apsorbira brzo nakon peroralne primjene. Otprilike 60 % peroralne doze se apsorbira. Predsistemska glukuronidacija je opsežna. Apsolutna bioraspoloživost raloksifena je 2 %. Vrijeme potrebno da dosegne prosječnu vršnu koncentraciju u plazmi i bioraspoloživost, funkcije su sistemske interkonverzije i enterohepatičkog kruženja raloksifena i njegovih glukuronidnih metabolita.

Distribucija

Raloksifen se ekstenzivno distribuira u tijelu. Volumen distribucije nije ovisan o dozi. Raloksifen se snažno veže na proteine plazme (98-99 %).

Biotransformacija

Raloksifen je podvrgnut opsežnom metabolizmu prvog prolaza koji se odvija u jetri do glukuronidnih konjugata: raloksifen-4'-glukuronid, raloksifen-6-glukuronid i raloksifen-6,4'-diglukuronid. Drugi metaboliti nisu otkriveni. Raloksifen čini manje od 1 % zbrojnih koncentracija raloksifena i

glukuronidnih metabolita. Razine raloksifena održavaju se pomoću enterohepatičkog kruženja, zbog čega je njegov poluvijek u plazmi 27,7 sati.

Rezultati nakon jednokratnih peroralnih doza raloksifena predviđaju farmakokinetiku višekratne primjene. Povećavanje doza raloksifena rezultira, nešto manjim od proporcionalnog, povećanjem površine ispod krivulje koncentracije u plazmi prema vremenu (AUC).

Eliminacija

Većina doze raloksifena i glukuronidnih metabolita izlučuje se unutar 5 dana i prvenstveno se nalaze u fecesu, a manje od 6 % se izlučuje urinom.

Posebne populacije

Renalna insuficijencija – manje od 6 % ukupne doze se eliminira urinom. U populacijskom ispitivanju farmakokinetike, 47 % smanjenje klirensa kreatinina usklađenog s tjelesnom masom bez masnog tkiva prouzročilo je 17 % smanjenje klirensa raloksifena i 15 % smanjenje klirensa konjugata raloksifena.

Hepatalna insuficijencija – farmakokinetika jednokratne doze raloksifena u bolesnika s cirozom i blagim oštećenjem jetre (stadij A prema Child-Pughu) uspoređena je sa zdravim pojedincima. Plazmatske koncentracije raloksifena bile su približno 2,5 puta više od kontrolne skupine i bile su u korelaciji s koncentracijom bilirubina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U 2-godišnjem ispitivanju karcinogenosti u ženke štakora koje su dobivale veliku dozu raloksifena (279 mg/kg/dan) zabilježena je povećana incidencija tumora ovarija porijekla iz granuloznih ili teka stanica. Sistemska izloženost (AUC) raloksifenu u toj skupini životinja bila je približno 400 puta veća od vrijednosti u žena u postmenopauzi koje su dobivale dozu od 60 mg. U 21-mjesečnom ispitivanju karcinogenosti u miševa postojala je veća incidencija tumora intersticijskih stanica testisa i adenoma i adenokarcinoma prostate u mužjaka koji su dobivali 41 ili 210 mg/kg i leiomioblastoma u mužjaka koji su dobivali 210 mg/kg. Kod mišjih ženki povećana je incidencija tumora ovarija u životinja koje su dobivale od 9 do 242 mg/kg (0,3 do 32 puta AUC-a kod ljudi), uključujući benigne i maligne tumore ovarija porijeklom iz granuloznih i teka stanica i benigne tumore porijeklom iz epitelnih stanica. Ženke glodavaca u tim ispitivanjima tretirane su tijekom njihovog reproduktivnog života, tj. u vremenu kada su njihovi ovariji funkcionalni i snažno odgovaraju na stimulaciju hormona. Suprotno ovarijima koji snažno odgovaraju u modelu s glodavcima, ljudski (tj. ženski) ovarij nakon menopauze relativno ne reagira na stimulaciju spolnim hormonima.

Ni s jednim od velikog broja primijenjenih načina testiranja nisu uočeni genotoksični učinci raloksifena.

Reproduktivni i razvojni učinci proučavani kod životinja u skladu su sa znanim farmakološkim profilom raloksifena. Pri dozama od 0,1 do 10 mg/kg/dan u ženki štakora raloksifen je poremetio estrogenske cikluse kod ženki štakora tijekom liječenja, ali nije odgodio plodno parenje po prekidu liječenja i samo je djelomično smanjio broj mladunčadi, produžio vrijeme gestacije i promijenio vrijeme razvojnih događaja u neonatalnom periodu. Kada se raloksifen daje prije implantacije, implantacija embrija kasni i poremećena je s posljedičnim produženjem gestacije i smanjenjem broja mladunčadi, ali nema utjecaja na njihov razvoj do trenutka samostalnog hranjenja. Ispitivanja teratogenosti provedena su na kunićima i štakorima. U kunića su opaženi pobačaji te mali postotak defekata ventrikularnog septuma ($\geq 0,1$ mg/kg) i hidrocefalija (≥ 10 mg/kg). U štakora su se pojavili zastoj razvoja ploda, valovita rebra te bubrežne ciste (≥ 1 mg/kg).

Raloksifen ima snažno antiestrogensko djelovanje na maternice ženke štakora i sprječava rast estrogen-ovisnih tumora dojke u ženke štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

povidon
polisorbat 80
laktoza
laktoza hidrat
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E 171)
polisorbat 80
hipromeloza
makrogol 400
karnauba vosak

Tinta:

šelak
propilenglikol
indigo karmin (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Opruma tablete pakirane su ili u PVC/PE/PCTFE blistere ili u boce od polietilena visoke gustoće. Kutije s blisterima sadrže 14, 28 ili 84 tablete. Boce sadrže 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/074/001

EU/1/98/074/002

EU/1/98/074/003

EU/1/98/074/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. kolovoza 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD mjesec GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI, KUTIJA ZA BOCU:

1. NAZIV LIJEKA

OPTRUMA 60 mg filmom obložene tablete
raloksifenklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg raloksifenklorida, što odgovara 56 mg raloksifena

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja:
Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/074/004

13. BROJ SERIJE

Serijski broj {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Opruma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S BLISTEROM S FILMOM OBLOŽENIM TABLETAMA:

1. NAZIV LIJEKA

OPTRUMA 60 mg filmom obložene tablete
raloksifenklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg raloksifenklorida, što odgovara 56 mg raloksifena

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja:
Eli Lilly Nederland B.V
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/074/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/98/074/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/98/074/003 84 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Opruma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (SVA BLISTER PAKIRANJA):

1. NAZIV LIJEKA

OPTRUMA 60 mg filmom obložene tablete
raloksifenklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot {broj}

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Optruma 60 mg filmom obložene tablete raloksifenklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Optruma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Optrumu
3. Kako uzimati Optrumu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Optrumu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Optruma i za što se koristi

Optruma sadrži djelatnu tvar raloksifenklorid.

Optruma se primjenjuje u liječenju i prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi. U žena s postmenopauzalnom osteoporozom Optruma smanjuje rizik od prijeloma kralježaka. Nije se pokazalo smanjenje rizika od prijeloma kuka.

Kako Optruma djeluje

Optruma pripada skupini lijekova koji nisu hormoni, a koji se nazivaju selektivnim modulatorima estrogenskih receptora. Kada žena uđe u menopauzu, opada razina ženskog spolnog hormona estrogena. Optruma oponaša neke korisne učinke estrogena nakon menopauze.

Osteoporoza je bolest koja uzrokuje da Vaše kosti postaju tanke i lomljive - ova je bolest posebno česta u žena nakon menopauze. Iako na početku ne moraju postojati simptomi, osteoporoza uzrokuje češće lomove kostiju, naročito kralježnice, kukova i ručnih zglobova i može uzrokovati bolove u leđima, gubitak na visini i pogrbljenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Optrumu

Nemojte uzimati Optrumu:

- Ako se liječite ili ste bili liječeni zbog krvnih ugrušaka u nogama (duboka venska tromboza), u plućima (plućna embolija) ili u očima (tromboza vene retine).
- Ako ste alergični (preosjetljivi) na raloksifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako još postoji mogućnost da zatrudnite, Optruma može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Ako imate bolest jetre (primjeri bolesti jetre uključuju cirozu, blago oštećenje jetre ili kolestatsku žuticu).
- Ako imate teške probleme s bubrezima.
- Ako imate neobjašnjivo krvarenje iz rodnice. U tom slučaju morate se javiti svom liječniku radi pregleda.

- Ako imate aktivni karcinom maternice, s obzirom na to da ne postoji dovoljno iskustva s primjenom Optrume u žena s tom bolešću.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzimate Optrumu.

- Ako ste neko vrijeme imobilizirani, na primjer, ako se koristite invalidskim kolicima, trebate biti primljeni u bolnicu ili trebate ostati u krevetu radi oporavka nakon kirurškog zahvata ili neočekivane bolesti budući da to može povećati rizik za nastanak krvnih ugrušaka (duboka venska tromboza, plućna embolija ili tromboza vene retine).
- Ako ste imali cerebrovaskularni događaj (npr. moždani udar), ili ako Vam je liječnik rekao da imate visok rizik od takvog događaja.
- Ako imate bolest jetre.
- Ako imate karcinom dojke, s obzirom na to da ne postoji dovoljno iskustva s primjenom Optrume u žena s tom bolešću.
- Akoimate estrogensku terapiju kroz usta.

Nije vjerojatno da će Optruma uzrokovati krvarenje iz rodnice. Stoga se ne očekuje krvarenje iz rodnice dok uzimate Optrumu. U tom slučaju morate se javiti svom liječniku radi pregleda.

Optruma ne služi za liječenje simptoma postmenopauze, poput navala crvenila uz osjećaj vrućine.

Optruma snižava razinu ukupnog kolesterola i LDL („lošeg“) kolesterola. Uglavnom ne mijenja razinu triglicerida ili HDL („dobrog“) kolesterola. Međutim, ako ste u prošlosti uzimali estrogen i pri tome imali veliki porast razine triglicerida, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati Optrumu.

Optruma sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja laktoze, jedne vrste šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Drugi lijekovi i Optruma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ako zbog srca uzimate lijekove koji sadrže digitalis ili antikoagulanse poput varfarina za razrjeđivanje Vaše krvi, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi doze tih lijekova.

Recite svom liječniku ako uzimate kolestiramin, koji se uglavnom koristi kao lijek za snižavanje razine masnoća, jer Optruma možda neće djelovati jednako dobro.

Trudnoća i dojenje

Optruma se primjenjuje isključivo u žena u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene koje još uvijek mogu zatrudnjeti. Optruma može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Nemojte uzimati Optrumu ako dojite budući da se lijek može izlučivati u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Optruma ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako uzimati Optrumu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza je jedna tableta na dan. Nije važno u koje doba dana uzimate tabletu, međutim, uzimanje tablete svakoga dana u isto vrijeme može Vam pomoći da ne zaboravite uzeti lijek. Optruma se može uzimati s hranom ili bez nje.

Tablete se uzimaju kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Ako želite, možete je uzeti s čašom vode. Nemojte lomiti niti drobiti tabletu prije uzimanja. Prelomljena ili zdrobljena tableta može imati neugodan okus i postoji mogućnost da ćete dobiti pogrešnu dozu.

Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Optrumu. Liječnik Vam također može preporučiti uzimanje nadomjestaka kalcija i vitamina D.

Ako uzmete više Optrume nego što ste trebali

Recite svom liječniku ili ljekarniku. Ako uzmete više Optrume nego što ste trebali mogu se pojaviti grčevi u nogama i omaglica.

Ako ste zaboravili uzeti Optrumu

Uzmite tabletu čim se sjetite i potom nastavite kao prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Optrumu

Trebali biste prvo razgovarati sa svojim liječnikom.

Važno je da nastavite uzimati Optrumu onoliko dugo koliko je liječnik propisao lijek. Optruma može liječiti Vašu osteoporozu ili ju spriječiti samo ako nastavite uzimati tablete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava primijećenih s Optrumom su blage.

Najčešće nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika):

- navale crvenila uz osjećaj vrućine (vazodilatacija)
- sindrom nalik gripi
- probavni simptomi poput mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu i nadražaja želuca
- povišen krvni tlak

Česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika):

- glavobolja uključujući migrenu
- grčevi u nogama
- otečene ruke, stopala i noge (periferni edem)
- žučni kamenci
- osip
- blagi simptomi dojki kao što su bol, povećanje i osjetljivost

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika):

- povećan rizik od krvnih ugrušaka u nogama (duboka venska tromboza)
- povećan rizik od krvnih ugrušaka u plućima (plućna embolija)
- povećan rizik od krvnih ugrušaka u očima (tromboza vene retine)
- koža oko vene je crvena i bolna (tromboflebitis površinskih vena)
- krvni ugrušak u arteriji (na primjer moždani udar, uključujući povećan rizik od smrti uslijed moždanog udara)
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) u krvi

U rijetkim slučajevima, razine jetrenih enzima u krvi mogu porasti za vrijeme liječenja Optrumom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Optrumu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju. Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Optruma sadrži

- Djelatna tvar je raloksifenklorid. Jedna tableta sadrži 60 mg raloksifenklorida što odgovara 56 mg raloksifena.
- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: povidon, polisorbat 80, laktoza, laktoza hidrat, krospovidon, magnezijev stearat.

Ovojnica tablete: titanijev dioksid (E171), polisorbat 80, hipromeloza, makrogol 400, karnauba vosak.

Tinta: šelak, propilenglikol, indigo karmin (E132).

Kako Optruma izgleda i sadržaj pakiranja

Optruma su bijele, ovalne, filmom obložene tablete s otisnutim brojem 4165. Pakirane su u blistere ili u plastične boce. Blister pakiranja sadrže 14, 28 ili 84 tablete. Boce sadrže 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/ Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

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

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

ΦΑΡΜΑΣΕΠΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: +34-91-663 50 00

France

Lilly France

Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.