

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Raloksifen Teva 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.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, filmom obložena tableta ovalnog oblika s utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani i „N“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Raloksifen indiciran u liječenju i prevenciji osteoporoze u žena u postmenopauzi. Pokazalo se da značajno smanjuje incidenciju prijeloma kralježaka, ali ne i kuka.

Prilikom odluke o izboru raloksifena ili drugih terapija, uključujući i estrogene, 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. Zbog prirode bolesti raloksifen je namijenjen 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.

Osobe s oštećenjem bubrega:

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

Osobe s oštećenjem jetre:

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

Pedijatrijska populacija:

Raloksifen ne smiju uzimati djeca bilo koje dobi. Nema relevantne primjene Raloksifena u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tableta se može uzeti u bilo koje doba dana neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

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

Ne smiju uzimati žene u generativnoj dobi.

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

Oštećenje jetre, uključujući kolestazu.

Teško oštećenje bubrega.

Neobjašnjivo krvarenje iz maternice.

Raloksifen ne smiju uzimati bolesnice sa znacima ili simptomima karcinoma endometrija jer u njih sigurnost još nije primjereno ispitana.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Raloksifen je povezan s povećanim rizikom od razvoja venskih tromboembolijskih događaja koji je sličan onom prijavljenom pri primjeni hormonske nadomjesne terapije. Odnos rizika i koristi mora se uzeti u obzir kod bolesnica s rizikom od nastanka venskih tromboembolijskih događaja bilo koje etiologije. Primjenu raloksifena treba prekinuti u slučaju pojave bolesti ili stanja koja dovode do dugotrajne imobilizacije. Do prekida liječenja mora doći što prije u slučaju bolesti ili 3 dana prije imobilizacije. Nastavak terapije može uslijediti po izlječenju nastale bolesti i povratu potpune pokretljivosti bolesnice.

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 povećan broj smrti od moždanog udara u žena koje su primale raloksifen. Incidencija smrtnosti od moždanog udara bila je 1,5 od 1000 žena godišnje u placebo skupini, prema 2,2 od 1000 žena godišnje u skupini koja je primala raloksifen. 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. Ne očekuje se krvarenje iz maternice tijekom liječenja raloksifenom te specijalist mora u potpunosti ispitati svaku pojavu krvarenja. 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. Dok se dodatno ne procijene sigurnost i djelotvornost u bolesnika s insuficijencijom jetre, uzimanje raloksifena ne preporučuje se toj skupini bolesnika. 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. Kod bolesnica s tom anamnezom treba pratiti vrijednosti serumskih triglicerida tijekom uzimanja raloksifena.

Sigurnost primjene raloksifena u bolesnica s karcinomom dojke nije dovoljno ispitivana. Nema raspoloživih podataka o istodobnom uzimanju raloksifena i lijekova koji se koriste u liječenju ranog ili uznapredovalog karcinoma dojke. Stoga raloksifen 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.

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

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 raspoloživost raloksifena.

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 bolesnicama koje već uzimaju kumarinsku antikoagulantnu terapiju uvede terapija raloksifenom.

Raloksifen ne utječe na farmakokinetiku jednokratno primijenjenog metilprednizolona.

Raloksifen ne utječe na AUC digoksina u stanju dinamičke ravnoteže. C_{max} digoksina povećan je za manje od 5 %.

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

Istodobna primjena vaginalnih estrogenskih pripravaka bila je dopuštena tijekom programa kliničkih istraživanja ako je bilo potrebno liječiti simptome vaginalne atrofije. U bolesnica koje su liječene raloksifenom nije zabilježena značajno veća primjena tih pripravaka 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), što je popraćeno povišenjem ukupnih koncentracija hormona. Te promjene ne utječu na koncentracije slobodnih hormona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Raloksifen se smije primjenjivati samo kod žena u postmenopauzi.

Raloksifen ne smiju uzimati žene generativne dobi. Raloksifen može uzrokovati oštećenje fetusa ako se primijeni kod trudnice. Ako bolesnica lijek greškom uzme tijekom trudnoće ili tijekom uzimanja lijeka ostane u drugom stanju, treba je upozoriti na moguće opasnosti za fetus (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se raloksifen u majčinom mlijeku te se stoga njegova klinička primjena ne može preporučiti dojiljama. Raloksifen može utjecati na razvoj djeteta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Raloksifen nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Klinički najznačajnije nuspojave prijavljene kod žena u postmenopauzi liječenih Raloksifenom 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, bez usporedbe s učestalostima štetnih događaja u skupinama kojima je dodijeljen placebo.

U skupini od 581 bolesnice koje su uzimale raloksifen u svrhu prevencije, terapija je prekinuta zbog neke od nuspojava 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 raloksifen u svrhu liječenja osteoporoze, terapija je prekinuta zbog nekog od štetnih kliničkih 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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 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 tlaka

^a Pojmovi uključeni na temelju postmarketinškog iskustva.

c. Opis odabranih nuspojava

Pojava vazodilatacije (navale vrućine) umjereno je povećana u bolesnica koje su uzimale raloksifen u usporedbi s bolesnicama koje su uzimale placebo (klinička istraživanja u prevenciji osteoporoze, 2 do 8 godina postmenopauzalno, 24,3 % raloksifen i 18,2 % placebo; klinička istraživanja u liječenju osteoporoze, srednja dob 66 godina, 10,6 % za raloksifen i 7,1 % placebo). Ta nuspojava najčešća je unutar prvih 6 mjeseci terapije i rijetko se događa *de novo* nakon toga.

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 (navale vrućine) uočena je u 7,8 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 4,7 % bolesnica koje su liječene placebom.

Tijekom svih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja raloksifena u osteoporozi pojava venskih tromboembolijskih događaja, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu vene retine, očitovala se s učestalošću od približno 0,8 % ili 3,22 slučaja na 1000 bolesnika-godina.

Relativni rizik od tromboembolijskih događaja u bolesnica liječenih raloksifenom bio je 1,60 (CI 0,95 – 2,71), u usporedbi 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 rizika za sve pojave VTE događaja u ispitivanju RUTH bio je HR = 1,44, (1,06 - 1,95). Tromboflebitis površinskih vena javio se s učestalosti 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 raloksifena i 1,9 % kod placeba u skupini koja je uzimala raloksifen za prevenciju i 9,2 % kod raloksifena i 6,0 % kod placeba u skupini koja je uzimala raloksifen za liječenje). U RUTH ispitivanju uočena je pojava grčeva u nogama u 12,1 % bolesnica koje su liječene raloksifenom i 8,3 % bolesnica koje su dobivale placebo.

Sindrom gripe prijavljen je u 16,2 % bolesnica koje su liječene raloksifenom 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 raloksifen i 1,9 % za placebo u skupini koja je uzimala raloksifen za prevenciju; te koji se javio s incidencijom od 7,1 % za raloksifen 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 %).

Raloksifen ($n = 317$) je uspoređivan s kontinuiranom kombiniranom hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT) ($n = 110$) ili cikličkom HNT-om ($n = 205$) u bolesnica tijekom nekih kliničkih istraživanja. Incidencija simptoma povezanih s dojkom i krvarenja iz maternice bila je značajno niža u skupini žena liječenih raloksifenom u usporedbi sa ženama koje su liječene nekom 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V

4.9 Predoziranje

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

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 kože 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 raloksifen selektivno djeluje agonistički ili antagonistički 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 višestrukih estrogen-reguliranih gena u raznim tkivima. Noviji podaci upućuju na činjenicu da estrogenski receptori mogu regulirati 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 nedostatno 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 raloksifen smanjuje incidenciju prijeloma kralježaka, čuva koštanu masu i povećava mineralnu gustoću kostiju (*BMD, bone mineral density*).

Na temelju navedenih rizičnih čimbenika prevencija osteoporoze raloksifenom 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, raloksifen je indiciran u liječenju osteoporoze ili utvrđene osteoporoze u žena s vrijednošću BMD kralježnice od 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, trogodišnje liječenje raloksifenom 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 raloksifenom tijekom 3 godine da bi se spriječio nastanak jednog ili više prijeloma kralježaka. Liječenje raloksifenom 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 raloksifen je smanjio rizik od 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 raloksifen je smanjio incidenciju kliničkih prijeloma kralježaka za 35 % (HR 0,65; CI 0,47; 0,89). Ti rezultati mogu biti iskrivljeni zbog razlike u početnom BMD-u i broju prijeloma kralježaka između dvije skupine. Nije bilo razlika između terapijskih skupina u učestalosti pojave novih nevertebralnih prijeloma. Tijekom trajanja ispitivanja bilo je dopušteno istodobno uzimanje drugih lijekova koji djeluju na koštano tkivo.

ii) Mineralna gustoća kosti (BMD): Djelotvornost raloksifena primijenjenog jednom na dan 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 istraživanja obuhvatila 1764 žene u postmenopauzi koje su liječene raloksifenom i kalcijem ili placebom s nadomjestkom kalcija. U

jednom od tih istraživanja žene su ranije imale histerektomiju. Raloksifen je značajno povećao 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 raloksifen do 7 godina. U istraživanjima prevencije, postotak ispitanika u kojih se povećao ili smanjio BMD tijekom liječenja raloksifenom iznosio je: za kralježnicu smanjenje od 37 % i povećanje od 63 % te za kuk smanjenje od 29 % i povećanje od 71 %.

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

iv) Histomorfometrija (kvaliteta kosti). U ispitivanju u kojem je uspoređivan raloksifen s estrogenom, kosti bolesnica koje su liječene jednim od lijekova bile su histološki uredne, bez dokaza o poremećaju mineralizacije, iskrivljenju kostiju ili fibrozi 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 istraživanja pokazala su da dnevna doza raloksifena 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 trogodišnje terapije raloksifen je smanjio fibrinogen (6,71 %). U ispitivanju liječenja osteoporoze značajno manji broj bolesnica liječenih raloksifenom zahtijevao je uvođenje hipolipemičke terapije u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Terapija raloksifenom u trajanju od 8 godina nije značajno utjecala na rizik od 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) u usporedbi s placebom te 1,0 (CI 0,3; 6,2) u usporedbi s estrogenskom ili hormonskom nadomjesnom terapijom. Rizik od tromboembolijskog događaja bio je najviši u prva četiri mjeseca terapije.

c) Učinci na endometriju i dno zdjelice

U kliničkim istraživanjima raloksifen nije stimulirao 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 žene iz svih skupina doziranja. U skupini žena koje su liječene raloksifenom debljina endometrija nije se razlikovala od skupine žena koje su uzimale placebo. Nakon trogodišnjeg 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 raloksifenom u dozi od 60 mg na dan u svih su bolesnica pokazale neproliferativni endometriju. Nadalje, u ispitivanju u kojemu je primijenjena doza raloksifena 2,5 puta veće od preporučene dnevne doze raloksifena 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 raloksifenom, izmjerena debljina endometrija nije se razlikovala od početnih vrijednosti. Nije postojala razlika između žena koje su liječene raloksifenom u usporedbi s placebom u incidenciji vaginalnog krvarenja (probojnog krvarenja) ili vaginalnog iscjetka. Manji broj kirurških zahvata zbog prolapsa maternice zabilježen je u žena liječenih raloksifenom 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 od karcinoma 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 primale placebo.

d) Učinci na tkivo dojke

Raloksifen ne stimulira tkivo dojke. U svim placebom kontroliranim istraživanjima nije se mogla uočiti razlika između raloksifena i placeba u učestalosti pojave i težini simptoma dojke (bez edema, osjetljivosti i bolnih dojki).

U istraživanju liječenja osteoporoze tijekom 4 godine (koje je uključivalo 7705 bolesnica) liječenje raloksifenom u usporedbi s placebom 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). Raloksifen 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 nepoželjni 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 biološka raspoloživost raloksifena je 2 %. Vrijeme potrebno da dosegne prosječnu vršnu koncentraciju u plazmi i bioraspoloživost ovisi o sistemskoj interkonverziji i enterohepatičkom kruženju 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'-glukuronida, raloksifen-6-glukuronida i raloksifen-6,4'-diglukuronida. 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 dovodi do povećanja površine ispod krivulje koncentracije u plazmi prema vremenu (AUC) koje je nešto manje od proporcionalnog.

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

Insuficijencija bubrega – manje od 6 % ukupne doze eliminira se 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.

Insuficijencija jetre – farmakokinetika jednokratne doze raloksifena u bolesnica 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 dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na ženkama štakora koje su dobivale veliku dozu raloksifena (279 mg/kg/dan) zabilježena je povećana incidencija tumora ovarija porijeklom 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 ispitivanju karcinogenosti u miševa u trajanju od 21 mjeseca zabilježena 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 reproduktivnog života, tj. u vremenu kada su njihovi ovariji funkcionalni i snažno odgovaraju na stimulaciju hormonima. 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. Reproductivni 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 niska stopa 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:

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
magnezijev stearat
povidon (K30)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

celuloza, mikrokristalična, silicirana

Ovojnica tablete:

polidekstroza (E1200)

titanijev dioksid (E171)

hipromeloza (E464)

makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVdC – aluminijski blisteri. Veličine pakiranja sa 14, 28 i 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/627/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2010.

Datum prve obnove: 06 veljače 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) 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**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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**

Raspored predaje periodičkih izvješća o neškodljivosti za Raloksifen Teva treba slijediti onaj za referentni lijek.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom**

Nije primjenjivo

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV I LIJEKA**

Raloksifen Teva 60 mg filmom obložene tablete
raloksifenklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/627/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/10/627/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/10/627/003 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Raloksifen Teva 60 mg

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

1. NAZIV LIJEKA

Raloksifen Teva 60 mg filmom obložene tablete
raloksifenklorid

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Raloksifen Teva 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 ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom 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 Raloksifen Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Raloksifen Teva
3. Kako uzimati Raloksifen Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Raloksifen Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Raloksifen Teva i za što se koristi

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

Kako Raloksifen Teva djeluje

Raloksifen Teva 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. Raloksifen Teva 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 Raloksifen Teva

Nemojte uzimati Raloksifen Teva

- Ako ste alergični na raloksifen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako još postoji mogućnost da zatrudnite, Raloksifen Teva može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Ako se liječite ili ste bili liječeni zbog krvnih ugrušaka (duboka venska tromboza, plućna embolija ili tromboza vene retine).
- Ako imate bolest jetre (primjeri bolesti jetre uključuju cirozu, blago oštećenje jetre ili kolestatsku žuticu).
- 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 lijeka Raloksifen Teva u žena s tom bolešću.
- Ako imate teške probleme s bubrezima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Roloksifen Teva:

- Ako ste neko vrijeme nepokretni, 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.
- Ako uzimate oralnu estrogensku terapiju.
- Ako imate karcinom dojke, s obzirom na to da ne postoji dovoljno iskustva s primjenom lijeka Raloksifen Teva u žena s tom bolešću.
- Ako ste imali cerebrovaskularni događaj (npr. moždani udar), ili ako Vam je liječnik rekao da imate visok rizik od takvog događaja.
- Ako imate problema s jetrom, budući da ne postoji dovoljno iskustvo s primjenom lijeka u ljudi s takvim problemima. Ako imate problema s jetrom, a liječnik Vam je ipak preporučio ovu terapiju, tijekom liječenja trebate napraviti određene krvne pretrage.

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

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

Raloksifen Teva 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 što počnete uzimati Raloksifen Teva.

Drugi lijekovi i Raloksifen Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako zbog srca uzimate lijekove koji sadrže digitalis ili antikoagulanse poput varfarina za razrjeđivanje 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.

Trudnoća i dojenje

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

Nemojte uzimati Raloksifen Teva ako dojite jer se lijek može izlučivati u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Raloksifen Teva nema ili ima zanemariv učinak na upravljanje vozilima ili strojevima.

3. Kako uzimati Raloksifen Teva

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

Preporučena 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. Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje.

Tablete se uzimaju kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Ako želite, možete je uzeti s čašom vode.

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Raloksifen Teva. Liječnik Vam također može preporučiti uzimanje nadomjestaka kalcija i vitamina D.

Ako uzmete više Raloksifen Teva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Raloksifen Teva

Uzmite tabletu čim se sjetite i potom nastavite kao prije.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Raloksifen Teva

Trebali biste prvo razgovarati sa svojim liječnikom.

Važno je da nastavite uzimati Raloksifen Teva onoliko dugo koliko je liječnik propisao lijek.

Raloksifen Teva Vam može liječiti ili spriječiti osteoporozu samo ako nastavite uzimati tablete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obatite se svom 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 primjenom lijeka Raloksifen Teva su blage.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- navale vrućine (vazodilatacija).
- sindrom gripe.
- probavni simptomi poput mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu i nadražaja želuca
- povišen krvni tlak

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

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

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- 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 lijekom Raloksifen Teva.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i bilo koju 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 Raloksifen Teva

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili foliji iza oznake "EXP". -Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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 zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Raloksifen Teva sadrži

- Djelatna tvar je raloksifenklorid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg raloksifenklorida što odgovara 56 mg raloksifena.
- Pomoćne tvari su:
Jezgra tablete: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, povidon (K30), koloidni, bezvodni silicijev dioksid i mikrokristalična celuloza, silicirana
Ovojnica tablete: polidekstroza (E1200), titanijev dioksid (E171), hipromeloza (E464) i makrogol 4000

Kako Raloksifen Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, ovalnog oblika s utisnutom oznakom „60” na jednoj strani i „N” na drugoj strani.

Raloksifen Teva 60 mg dostupan je u pakiranjima sa 14, 28 i 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

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

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

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

Slovenija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

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