

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raloxifene Teva 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene base libera

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse di colore bianco-biancastro, rivestite con film, di forma ovale, con impresso su un lato il numero "60" e sull'altro lato della compressa la lettera "N".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il raloxifene è indicato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. E' stata dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza di fratture vertebrali da osteoporosi, ma non di quelle femorali.

Nel determinare la scelta di raloxifene o di altre terapie, inclusa quella con estrogeni, per una singola donna in post-menopausa, si devono considerare i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterino e mammario, i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno. A causa della natura di questa patologia, il raloxifene è destinato per un impiego a lungo termine.

In genere sono consigliati supplementi di calcio e vitamina D in donne con ridotta assunzione di calcio nella dieta.

Anziani:

Nelle donne anziane non è necessario effettuare un aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione renale:

Il raloxifene non deve essere usato nelle pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3). Nelle pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato, il raloxifene deve essere usato con cautela.

Pazienti con compromissione epatica:

Il raloxifene non deve essere usato nelle pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Raloxifene non deve essere usato in bambini di qualsiasi età. L'uso di raloxifene nella popolazione pediatrica non è appropriato.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

Le compresse possono essere assunte in qualsiasi momento della giornata e indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Non deve essere somministrato a donne in età fertile.

Episodi tromboembolici venosi (VTE) pregressi o in atto, compresi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica.

Insufficienza epatica, compresa la colestasi.

Insufficienza renale grave.

Sanguinamento uterino di natura imprecisata.

Il raloxifene non deve essere usato in pazienti con segni o sintomi di carcinoma dell'endometrio poiché la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è stata adeguatamente studiata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il raloxifene si associa con un aumentato rischio di episodi tromboembolici venosi che è simile al rischio riscontrato in associazione con terapia ormonale sostitutiva in atto. Nelle pazienti a rischio di eventi tromboembolici venosi di qualsiasi eziologia deve essere valutato il bilancio rischio-beneficio. Il raloxifene deve essere sospeso in presenza di una qualsiasi malattia o situazione che comporti un prolungato periodo di immobilizzazione. La sospensione deve avvenire non appena possibile in caso di malattia, o tre giorni prima che inizi il periodo di immobilizzazione. La terapia non deve essere ripresa fino a che la causa della sospensione non sia stata risolta e la paziente abbia recuperato la completa mobilità.

In uno studio su donne in post-menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici il raloxifene, rispetto al placebo, non ha influenzato né l'incidenza di infarto del miocardio, né le ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, né la mortalità complessiva, compresa la mortalità totale cardiovascolare, né il numero di ictus cerebrale. Comunque, nelle donne in terapia con raloxifene c'è stato un aumento della mortalità per ictus cerebrale. L'incidenza della mortalità per ictus cerebrale è stata di 1,5 su 1.000 donne per anno con il placebo rispetto al 2,2 su 1.000 donne per anno con il raloxifene. Questi dati devono essere tenuti in considerazione in caso di prescrizione di raloxifene a donne in post-menopausa con una storia clinica di ictus cerebrale o con altri fattori di rischio significativi per l'ictus cerebrale, come l'attacco ischemico transitorio o la fibrillazione atriale.

Non è stata dimostrata proliferazione endometriale. Qualsiasi sanguinamento uterino che si verificasse in corso di terapia con il raloxifene è inatteso e deve essere sottoposto a completi accertamenti da parte di uno specialista. Le due diagnosi più frequenti associate al sanguinamento uterino che si verificano durante il trattamento con raloxifene sono state l'atrofia endometriale ed i polipi endometriali benigni. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che sono state trattate con placebo.

Il raloxifene viene metabolizzato principalmente nel fegato. Dosi singole di raloxifene somministrate a pazienti con cirrosi e con moderata compromissione epatica (di classe A secondo la classificazione di

Child-Pugh) hanno determinato concentrazioni plasmatiche di raloxifene di circa 2,5 volte superiori ai controlli. L'incremento è correlato con le concentrazioni di bilirubina totale. Fino a quando nelle pazienti con compromissione epatica non siano state ulteriormente valutate l'efficacia e la sicurezza, in questa categoria di pazienti l'uso del raloxifene non è raccomandato. Durante il trattamento devono essere attentamente monitorati la bilirubinemia totale, gamma-glutamilttransferasi, fosfatasi alcalina, alanina transferasi ed aspartato transferasi qualora si riscontrino valori elevati.

Dati clinici limitati suggeriscono che nelle pazienti con episodi precedenti di ipertrigliceridemia (> 5,6 mmol/l) causata dall'assunzione di estrogeni per via orale, il raloxifene può essere associato con un marcato aumento della trigliceridemia. Nelle pazienti con questa anamnesi che assumono raloxifene i valori sierici dei trigliceridi devono essere monitorati.

La sicurezza di raloxifene nelle pazienti con carcinoma della mammella non è stata adeguatamente studiata. Non sono disponibili dati sull'impiego contemporaneo di raloxifene con agenti usati nel trattamento del carcinoma della mammella in fase precoce od avanzata. Pertanto il raloxifene deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi soltanto dopo che il trattamento del carcinoma della mammella, inclusa la terapia adiuvante, sia stato completato.

Dal momento che le informazioni sulla sicurezza relativamente alla somministrazione contemporanea di raloxifene ed estrogeni per via sistemica sono limitate, tale uso non è raccomandato.

Il raloxifene non è efficace nel ridurre la vasodilatazione (vampate di calore) od altri sintomi della menopausa associati ad una mancanza di estrogeni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione sia di carbonato di calcio che di antiacidi contenenti idrossido di magnesio e alluminio non influenzano la biodisponibilità del raloxifene.

La somministrazione contemporanea di raloxifene e warfarin non modifica le rispettive farmacocinetiche. Tuttavia, sono state osservate modeste riduzioni del tempo di protrombina, per cui se il raloxifene viene somministrato insieme al warfarin o ad altri derivati cumarinici, il tempo di protrombina deve essere monitorato. Gli effetti sul tempo di protrombina si possono verificare dopo parecchie settimane se il trattamento con il raloxifene viene iniziato nelle pazienti che sono già in terapia con anticoagulanti cumarinici.

Il raloxifene non ha effetto sulla farmacocinetica del metilprednisolone somministrato in dose singola.

Il raloxifene non interferisce con l'area sotto la curva allo stato stazionario della digossina. La concentrazione massima della digossina è aumentata meno del 5 %.

L'influenza della contemporanea somministrazione di farmaci sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene è stata valutata negli studi clinici di prevenzione e trattamento. I prodotti medicinali co-somministrati frequentemente comprendevano: paracetamolo, anti-infiammatori non-steroidi (come l'acido acetilsalicilico, ibuprofene e naprossene), antibiotici orali, H1 ed H2 antagonisti e benzodiazepine. Nessun effetto clinicamente rilevante della co-somministrazione dei suddetti farmaci è stato riscontrato sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene.

Nel piano dello studio clinico è stato concesso il contemporaneo impiego di preparazioni estrogeniche vaginali, se ritenuto opportuno per trattare le manifestazioni atrofiche della vagina. Rispetto al placebo, nelle pazienti trattate con raloxifene non ci è stato un impiego aumentato.

In vitro, il raloxifene non interagisce con il legame di warfarin, fenitoina o tamoxifene.

Il raloxifene non deve essere somministrato contemporaneamente alla colestiramina (o ad altre resine a scambio anionico) che riduce significativamente l'assorbimento ed il circolo entero-epatico del raloxifene.

La contemporanea somministrazione di ampicillina determina una riduzione dei picchi di concentrazione plasmatica del raloxifene. Comunque, dal momento che la quantità totale assorbita e la percentuale di eliminazione del raloxifene non risultano alterati, il raloxifene può essere somministrato contemporaneamente all'ampicillina.

Il raloxifene aumenta in maniera modesta le concentrazioni delle globuline leganti gli ormoni, incluse le globuline leganti gli steroidi sessuali (SHBG), la globulina legante la tiroxina (TBG) e la globulina legante i corticosteroidi (CBG), con corrispondente aumento delle concentrazioni ormonali totali. Queste alterazioni non influenzano le concentrazioni degli ormoni liberi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il raloxifene è di uso esclusivo nelle donne dopo la menopausa.

Il raloxifene non deve essere assunto da donne potenzialmente fertili. Il raloxifene può causare danno al feto se somministrato a donne in gravidanza. Se questo prodotto medicinale viene erroneamente somministrato durante la gravidanza o la paziente inizia una gravidanza mentre lo sta assumendo, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se il raloxifene venga escreto attraverso il latte materno. Pertanto, il suo impiego clinico in donne che allattano non può essere raccomandato. Il raloxifene può alterare lo sviluppo del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Raloxifene non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse clinicamente più importanti riportate nelle donne in post-menopausa trattate con Raloxifene sono gli eventi tromboembolici venosi (vedere paragrafo 4.4) che avvengono in meno dell'1% delle pazienti trattate.

b. Tabella delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito mostra le reazioni avverse e le frequenze osservate in studi di prevenzione e trattamento condotti su più di 13.000 donne in post-menopausa insieme alle reazioni avverse emerse dai dati post-marketing. La durata del trattamento in questi studi variava da 6 a 60 mesi. La maggior parte delle reazioni avverse solitamente non ha richiesto una sospensione della terapia.

Le frequenze relative ai dati post-marketing sono state calcolate dagli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 15.234 pazienti, 7.601 in trattamento con raloxifene 60 mg e 7.633 con placebo) in donne in post menopausa con osteoporosi o cardiopatia coronarica (coronary heart disease, CHD) manifesta o rischio aumentato di CHD, senza confronto con le frequenze degli eventi avversi dei gruppi trattati con placebo.

Negli studi di prevenzione le interruzioni della terapia per qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 10,7 % di 581 pazienti trattate con raloxifene rispetto ad un 11,1 % di 584 pazienti trattate con placebo. Negli studi di trattamento le interruzioni della terapia per qualsiasi evento avverso si sono verificate nel 12,8 % di 2.557 pazienti trattate con raloxifene rispetto ad un 11,1 % di 2.576 pazienti trattate con placebo.

Per la classificazione delle reazioni avverse viene usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
<i>Non comune:</i> trombocitopenia ^a
Patologie del sistema nervoso
<i>Comune:</i> cefalea, compresa emicrania ^a
<i>Non comune:</i> ictus fatale
Patologie vascolari
<i>Molto comune:</i> vasodilatazione (vampate di calore)
<i>Non comune:</i> eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, la trombosi venosa retinica, la tromboflebite venosa superficiale. Reazioni tromboemboliche arteriosa ^a
Patologie gastrointestinali
<i>Molto comune:</i> sintomi gastrointestinali ^a come nausea, vomito, dolore addominali, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
<i>Comune:</i> rash ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
<i>Comune:</i> crampi alle gambe
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
<i>Comune:</i> lievi sintomi a carico della mammella come dolore, ingrossamento e tensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
<i>Molto comune:</i> sindrome influenzale
<i>Comune:</i> edema periferico
Esami diagnostici
<i>Molto comune:</i> aumento della pressione arteriosa ^a

^a Termine incluso sulla base dell'esperienza post-marketing

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

La frequenza della vasodilatazione (vampate di calore) è risultata modicamente aumentata nelle pazienti trattate con raloxifene rispetto a quelle trattate con placebo (in studi clinici per la prevenzione dell'osteoporosi, da 2 a 8 anni dopo la menopausa, 24,3 % con raloxifene rispetto al 18,2 % con placebo; in studi clinici per il trattamento dell'osteoporosi, con un'età media di 66 anni, 10,6 % con raloxifene rispetto al 7,1 % con placebo). Questa reazione avversa è stata più comune nei primi 6 mesi di trattamento, e raramente si sono verificate *de novo* dopo tale periodo di tempo.

In uno studio su 10.101 donne dopo la menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici (RUTH), la comparsa di vasodilatazione (vampate di calore) si è verificata nel 7,8 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 4,7 % delle pazienti trattate con placebo.

In tutti gli studi clinici con raloxifene nel trattamento dell'osteoporosi e controllati con placebo gli eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica, si sono verificati approssimativamente con una frequenza dello 0,8 % o di 3,22 casi su 1.000 anni-paziente. Un rischio relativo di 1.60 (Intervallo di Confidenza (IC) 0,95, 2,71) è stato riscontrato nelle pazienti trattate con raloxifene rispetto al placebo. Il rischio di un evento tromboembolico è stato maggiore nei primi quattro mesi di terapia. La tromboflebite venosa superficiale si verificò con una frequenza minore dell'1 %.

Nello studio RUTH, gli eventi tromboembolici venosi si sono verificati approssimativamente con una frequenza del 2,0 % o di 3,88 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con raloxifene e con una frequenza di 1,4 % o di 2,70 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con placebo. La percentuale di rischio per tutti gli eventi tromboembolici venosi nello studio RUTH è stata HR = 1,44 (1,06-1,95). La tromboflebite venosa superficiale si è verificata con una frequenza dell'1 % nel gruppo trattato con raloxifene e dello 0,6 % nel gruppo trattato con placebo.

Nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza dell'ictus in confronto al placebo. Tuttavia, vi è stato un aumento delle morti per ictus nelle donne che hanno assunto raloxifene. L'incidenza della mortalità per ictus è stata 2,2 per 1000 donne per anno nel gruppo raloxifene verso 1,5 per 1000 donne per anno nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Durante un follow-up medio di 5,6 anni, 59 (1,2%) donne trattate con raloxifene sono morte a causa di ictus, in confronto a 39 (0,8%) donne trattate con placebo.

Un'altra reazione avversa osservata è stata la comparsa di crampi alle gambe (5,5 % con raloxifene, 1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e 9,2 % con raloxifene, 6,0 % con placebo negli studi di trattamento). Nello studio RUTH, la comparsa di crampi alle gambe è stata osservata nel 12,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 8,3 % delle pazienti trattate con placebo.

Una sindrome influenzale è stata riscontrata nel 16,2 % delle pazienti trattate con raloxifene rispetto al 14,0 % delle pazienti trattate con placebo.

Un'ulteriore differenza statisticamente non significativa ($p > 0,05$), ma con evidente correlazione al dosaggio impiegato, è stata la comparsa di edema periferico, che si è manifestata con un'incidenza del 3,1 % con raloxifene rispetto all'1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e con un'incidenza del 7,1 % con raloxifene rispetto al 6,1 % con placebo negli studi di trattamento.

Nello studio RUTH, la comparsa di edema periferico si è verificata nel 14,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nell'11,7 % delle pazienti trattate con placebo, costituendo un dato statisticamente significativo. Durante la terapia con raloxifene nel corso di studi clinici controllati con placebo per il trattamento dell'osteoporosi sono state riscontrate lievi riduzioni della conta piastrinica (6-10 %).

Sono stati segnalati rari casi di modesti aumenti della aspartato transferasi e/o della alanina transferasi in cui una relazione causale con il raloxifene non può essere esclusa. Aumenti con frequenza analoga sono stati osservati nelle pazienti trattate con placebo.

In uno studio (RUTH) condotto su donne in post-menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici, una reazione avversa aggiuntiva di colelitiasi si è verificata nel 3,3% delle pazienti trattate con raloxifene e nel 2,6 % delle pazienti trattate con placebo. Le percentuali di colecistectomia nelle pazienti trattate con raloxifene (2,3 %) non sono state diverse in maniera statisticamente significativa da quelle rilevate nelle pazienti trattate con placebo (2,0 %).

In alcuni studi clinici il trattamento con raloxifene ($n = 317$) è stato confrontato con la terapia ormonale sostitutiva (HRT) effettuata in maniera combinata continua ($n = 110$) o ciclica ($n = 205$). Nelle donne trattate con raloxifene l'incidenza di sintomi a carico della mammella e di sanguinamento uterino è stata significativamente più bassa rispetto alle donne trattate con entrambi i tipi di HRT.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V*](#).

4.9 Sovradosaggio

In alcuni studi clinici, sono state somministrate dosi giornaliere fino a 600 mg per 8 settimane e 120 mg per 3 anni. Durante gli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio da raloxifene.

In pazienti adulte, che avevano assunto dosi superiori a 120 mg in somministrazione singola, sono stati riportati sintomi quali crampi alle gambe e capogiro.

Nel sovradosaggio accidentale in bambini di età inferiore ai 2 anni, la dose massima riportata è stata 180 mg. Nei bambini, i sintomi di sovradosaggio accidentale comprendevano atassia, capogiro, vomito, eruzione cutanea, diarrea, tremore, e vampate di calore, così come un aumento della fosfatasi alcalina.

Il sovradosaggio più alto è stato approssimativamente di 1,5 grammi. Non sono stati riportati decessi associati al sovradosaggio.

Non esiste uno specifico antidoto per il raloxifene cloridrato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Modulatore selettivo del recettore estrogenico. Codice ATC: G03XC01.

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici.

Come modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), il raloxifene esplica attività selettive, agonista o antagonista, sui tessuti sensibili all'estrogeno. Esso agisce come un agonista sull'osso e parzialmente sul metabolismo del colesterolo (diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL), ma non sull'ipotalamo o sui tessuti mammario od uterino.

Le azioni biologiche del raloxifene, come quelle degli estrogeni, sono mediate da un legame ad alta affinità con i recettori estrogenici e dalla regolazione dell'espressione genica. Nei diversi tessuti questo legame comporta espressioni differenziate dei molteplici geni regolati dagli estrogeni. Dati recenti suggeriscono che il recettore estrogenico può regolare l'espressione genica attraverso almeno due vie distinte che sono legame-, tessuto- e/o gene-specifiche.

a) Effetti sull'apparato scheletrico

La ridotta disponibilità estrogenica che si verifica alla menopausa porta ad un marcato aumento del riassorbimento osseo, alla perdita ossea ed al rischio di frattura. La perdita ossea è particolarmente rapida nei primi 10 anni dopo la menopausa quando l'aumento compensatorio della neoformazione ossea è inadeguato a bilanciare le perdite dovute al riassorbimento. Altri fattori di rischio che possono portare allo sviluppo dell'osteoporosi comprendono: menopausa precoce; presenza di osteopenia (almeno una Deviazione Standard (DS) al di sotto dei valori del picco di massa ossea); costituzione esile; razza caucasica od asiatica; familiarità per l'osteoporosi. In genere, le terapie sostitutive impediscono l'eccessivo riassorbimento osseo. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, il raloxifene riduce l'incidenza delle fratture vertebrali, mantiene la massa ossea ed aumenta la densità minerale ossea (BMD).

In base a questi fattori di rischio, la prevenzione dell'osteoporosi con raloxifene è indicata nelle donne entro i 10 anni dalla menopausa, con BMD della colonna vertebrale tra 1.0 e 2.5 di DS al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale, considerando l'elevato rischio di fratture da osteoporosi nell'arco della loro vita. Allo stesso modo, raloxifene è indicato per il trattamento dell'osteoporosi o dell'osteoporosi stabilizzata in donne con BMD della colonna vertebrale con 2.5 di

DS al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale e/o con fratture vertebrali, senza tener conto della BMD.

i) Incidenza delle fratture. In uno studio su 7.705 donne in post-menopausa con un'età media di 66 anni e con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura, il trattamento per 3 anni con raloxifene ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali rispettivamente del 47 % (Rischio Relativo (RR) 0,53, IC 0,35, 0,79, $p < 0,001$) e del 31 % (RR 0,69, IC 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Per prevenire una o più fratture vertebrali dovrebbero essere trattate per 3 anni con raloxifene 45 donne con osteoporosi o 15 donne con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Il trattamento con raloxifene per 4 anni ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali del 46 % (RR 0,54, IC 0,38, 0,75) e del 32 % (RR 0,68, IC 0,56, 0,83) rispettivamente nelle pazienti con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Nel 4° anno da solo, il raloxifene ha ridotto il rischio di nuova frattura vertebrale del 39 % (RR 0,61, IC 0,43, 0,88). Non è stato dimostrato un effetto sulle fratture non vertebrali. Dal 4° all'8° anno, le pazienti sono state autorizzate ad un uso concomitante di bisfosfonati, calcitonina e fluoruri e in questo studio tutte le pazienti hanno ricevuto un supplemento di calcio e Vitamina D.

Nello studio RUTH tutte le fratture cliniche sono state registrate come un endpoint secondario. Il raloxifene ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali cliniche del 35 % in confronto al placebo (HR 0,65, IC 0,47, 0,89). Questi risultati possono essere stati influenzati dalle differenze al basale nella BMD e nelle fratture vertebrali. Non vi è stata differenza tra i gruppi di trattamento nell'incidenza di nuove fratture non vertebrali. Durante tutto il periodo di durata dello studio è stato consentito l'uso contemporaneo di altri trattamenti attivi sull'osso.

ii) Densità Minerale Ossea (BMD). L'efficacia di raloxifene somministrato una volta al giorno a donne in post-menopausa di età fino a 60 anni e con o senza utero è stata dimostrata in un periodo di trattamento della durata di due anni. Le donne erano in post-menopausa da un periodo di tempo variabile da 2 a 8 anni. Tre studi clinici hanno incluso 1.764 donne in post-menopausa le quali sono state trattate con raloxifene e calcio o placebo addizionato con calcio. In uno di questi studi le donne erano state precedentemente sottoposte ad isterectomia. Il raloxifene ha determinato un aumento significativo della densità minerale ossea a livello del femore prossimale e della colonna vertebrale così come un aumento significativo della massa ossea dello scheletro in toto, rispetto al placebo. Questo aumento della BMD è stato generalmente del 2 % rispetto al placebo. Un simile aumento nella BMD è stato osservato nella popolazione in trattamento che ha ricevuto raloxifene per un periodo fino a 7 anni. Negli studi di prevenzione, la percentuale di soggetti che hanno dimostrato un aumento o una diminuzione in termini di BMD durante la terapia con raloxifene è stata: a livello della colonna vertebrale 37 % con diminuzione e 63 % con aumento; a livello del femore prossimale totale 29 % con diminuzione e 71 % con aumento.

iii) Dati di cinetica del calcio. Il raloxifene e gli estrogeni agiscono sul rimodellamento osseo e sul metabolismo del calcio in maniera simile. Il raloxifene è risultato associato ad un ridotto riassorbimento osseo e ad una modificazione in senso positivo del bilancio calcico pari a 60 mg al giorno, dovuta essenzialmente ad una riduzione delle perdite urinarie di calcio.

iv) Istomorfometria (qualità dell'osso). In uno studio di confronto tra raloxifene ed estrogeni, il tessuto osseo delle pazienti trattate con l'uno o l'altro prodotto medicinale è risultato istologicamente normale, con nessun segno di difetti di mineralizzazione, di osso non lamellare o di fibrosi midollare.

Raloxifene riduce il riassorbimento osseo. Questo effetto sull'osso è rivelato da riduzioni nei livelli sierici ed urinari dei markers del turnover osseo, diminuzioni nel riassorbimento osseo valutati tramite studi cinetici con calcio radioattivo, aumenti della BMD e riduzione dell'incidenza di fratture.

b) Effetti sul metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare

Studi clinici hanno dimostrato che una dose giornaliera di 60 mg di raloxifene riduce significativamente il colesterolo totale (dal 3 al 6 %) ed il colesterolo LDL (dal 4 al 10 %). Le pazienti con i più alti livelli basali di colesterolo hanno presentato le maggiori riduzioni. Le concentrazioni del

colesterolo HDL e dei trigliceridi non si modificarono in maniera significativa. Dopo 3 anni di terapia il raloxifene ridusse il fibrinogeno (6,71 %). In uno studio di trattamento dell'osteoporosi, un numero significativamente più basso di pazienti trattate con raloxifene rispetto a quelle trattate con placebo richiesero l'inizio di una terapia ipolipemica.

La terapia con raloxifene per 8 anni non ha influenzato in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari nelle pazienti arruolate nello studio di trattamento dell'osteoporosi. Analogamente, nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza di infarto del miocardio, delle ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, di ictus cerebrale o di mortalità complessiva, compresa la mortalità totale cardiovascolare, in confronto al placebo (per l'aumento di rischio di ictus cerebrale fatale, vedere paragrafo 4.4).

Il rischio relativo di eventi tromboembolici venosi osservati durante la terapia con raloxifene è stato di 1,60 (IC 0,95, 2,71) rispetto al placebo, e di 1,0 (IC 0,3, 6,2) rispetto agli estrogeni o alla terapia ormonale sostitutiva. Il rischio di un evento tromboembolico è stato più grande nei primi quattro mesi di terapia.

c) Effetti sull'endometrio e sul pavimento pelvico

In studi clinici, il raloxifene non ha stimolato l'endometrio uterino nella post-menopausa. Rispetto al placebo, raloxifene non è stato associato a perdite, od a sanguinamento, od a iperplasia dell'endometrio. Quasi 3.000 ecografie transvaginali con ultrasuoni (TVU) sono state valutate su 831 donne distribuite in tutti i gruppi di dosaggio. Le donne trattate con raloxifene presentavano costantemente uno spessore endometriale indistinguibile da quello riscontrato nelle donne trattate con placebo. Dopo 3 anni di trattamento, è stato osservato un aumento di almeno 5 mm dello spessore endometriale, accertato con ecografia transvaginale, nell'1,9 % di 211 donne trattate con 60 mg al giorno di raloxifene rispetto all'1,8 % di 219 donne che avevano ricevuto placebo. Non ci sono state differenze tra i due gruppi con raloxifene e placebo per quanto concerne l'incidenza dei sanguinamenti uterini riportati.

Biopsie endometriali effettuate dopo sei mesi di terapia con raloxifene 60 mg al giorno hanno dimostrato un endometrio non proliferativo in tutte le pazienti. In aggiunta, in uno studio dove sono stati usati dosaggi di raloxifene 2,5 volte superiori alla dose giornaliera raccomandata, non c'è stata evidenza di una proliferazione endometriale e nessun aumento del volume uterino.

Nello studio di trattamento dell'osteoporosi, lo spessore dell'endometrio è stato valutato annualmente per un periodo di 4 anni in un sottogruppo dello studio di popolazione (1.644 pazienti). Dopo 4 anni di terapia, le misurazioni dello spessore endometriale nelle donne trattate con raloxifene non risultarono diverse dal valore basale. Non ci è stata differenza tra le donne trattate con raloxifene e quelle trattate con placebo nelle incidenze di sanguinamento vaginale (spotting) o di perdita vaginale. Meno donne trattate con raloxifene rispetto a quelle trattate con placebo hanno dovuto ricorrere all'intervento chirurgico per prolasso uterino. Dopo 3 anni di trattamento con raloxifene il profilo di sicurezza del prodotto indica che il trattamento con raloxifene non aumenta il rilassamento del pavimento pelvico né l'intervento chirurgico sul pavimento pelvico.

Dopo 4 anni, il raloxifene non ha aumentato il rischio di carcinoma dell'endometrio o dell'ovaio. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che sono state trattate con placebo.

d) Effetti sul tessuto mammario

Il raloxifene non stimola il tessuto mammario. In tutti gli studi clinici controllati con placebo, il raloxifene è risultato indistinguibile dal placebo per quanto concerne frequenza e gravità dei sintomi mammari (nessun ingrossamento, tensione e dolore mammario).

Al termine dei 4 anni dello studio di trattamento dell'osteoporosi (comprendente 7.705 pazienti), rispetto al placebo il trattamento con raloxifene ha ridotto il rischio di carcinoma mammario totale del 62 % (RR 0,38, IC 0,21, 0,69), il rischio di carcinoma mammario invasivo del 71 % (RR 0,29, IC 0,13, 0,58) ed il rischio di un carcinoma mammario invasivo positivo per il recettore degli estrogeni (ER) del 79 % (RR 0,21, IC 0,07, 0,50). Il raloxifene non ha effetto sul rischio di carcinomi mammari negativi per ER. Queste osservazioni supportano la conclusione che raloxifene non possiede un'intrinseca attività estrogeno agonista sul tessuto mammario.

e) Effetti sulla funzione cognitiva

Nessun effetto avverso è stato osservato sulla funzione cognitiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il raloxifene viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Approssimativamente, è assorbito il 60 % di una dose orale. La glucuronidazione pre-sistemica è ampia. La biodisponibilità assoluta del raloxifene è il 2 %. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima media e la biodisponibilità dipendono dalla interconversione sistemica e dal circolo entero-epatico del raloxifene e dei suoi metaboliti glucuronidi.

Distribuzione

Il raloxifene si distribuisce ampiamente in tutto il corpo. Il volume di distribuzione non è dose dipendente. Il raloxifene si lega fortemente alle proteine plasmatiche (98–99 %).

Biotrasformazione

Il raloxifene viene sottoposto ad un marcato processo metabolico di primo passaggio ai seguenti coniugati glucuronidi: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide e raloxifene-6,4'-diglucuronide. Nessun altro metabolita è stato rilevato. Il raloxifene comprende meno dell'1 % delle concentrazioni combinate di raloxifene e metaboliti glucuronidi. I livelli di raloxifene sono mantenuti dal ricircolo entero-epatico, con un'emivita plasmatica di 27,7 ore.

I risultati della somministrazione di singole dosi orali di raloxifene sono predittivi dei profili farmacocinetici indotti da somministrazioni multiple. L'aumento delle dosi di raloxifene comporta un aumento quasi proporzionale nell'area sotto la curva (AUC) concentrazione plasmatica/tempo.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di raloxifene e di metaboliti glucuronidi viene eliminata entro 5 giorni, ritrovandosi essenzialmente nelle feci, mentre una quota inferiore al 6 % viene eliminata con le urine.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale - Meno del 6 % della dose totale viene eliminata con le urine. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, una riduzione del 47 % della clearance della creatinina corretta per la massa magra ha determinato una riduzione della clearance del raloxifene e dei coniugati del 17 % e 15 %, rispettivamente.

Insufficienza epatica - Le cinetiche di una dose singola di raloxifene nei pazienti con cirrosi e moderata compromissione epatica (di classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) sono state confrontate con quelle di soggetti sani. Le concentrazioni plasmatiche di raloxifene sono state 2,5 volte più alte rispetto ai controlli e sono risultate correlate alle concentrazioni di bilirubina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di carcinogenicità della durata di due anni effettuato su ratti, è stato osservato un aumento dei tumori dell'ovaio di origine da cellule della granulosa/teca in esemplari di sesso femminile trattati con alte dosi (279 mg/kg/die). In questo gruppo l'esposizione totale (AUC) del raloxifene è stata circa 400 volte superiore a quella delle donne in post-menopausa trattate con una dose di 60 mg. In uno studio di carcinogenicità della durata di 21 mesi effettuato su topi, è stata osservata un'augmentata incidenza di tumori a cellule interstiziali del testicolo, di adenomi prostatici e di adenocarcinomi in esemplari di sesso maschile cui erano stati somministrati 41 o 210 mg/kg, e di leiomioblastomi prostatici in esemplari di sesso maschile che avevano ricevuto 210 mg/kg. In topi di sesso femminile, è stata riscontrata un'augmentata incidenza di tumori ovarici negli animali che avevano ricevuto da 9 a 242 mg/kg (da 0,3 a 32 volte l'AUC nell'uomo), inclusi i tumori benigni e maligni di origine da cellule della granulosa/teca e tumori benigni di origine da cellule epiteliali. In questi studi, i roditori di sesso femminile sono stati trattati durante la loro vita riproduttiva, quando le loro ovaie erano funzionali ed altamente sensibili alla stimolazione ormonale. In contrasto all'elevata sensibilità delle ovaie in questo modello di roditore, l'ovaio umano dopo la menopausa risulta relativamente insensibile alla stimolazione con ormoni sessuali.

Raloxifene non è risultato genotossico in nessuno dei numerosi test effettuati.

Gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo osservati negli animali sono in accordo con il profilo farmacologico noto del raloxifene. A dosi variabili da 0,1 a 10 mg/kg/die somministrate a ratti femmine, il raloxifene ne ha interrotto i cicli di estro durante il periodo di trattamento, ma non ha ritardato i periodi di accoppiamento fertile dopo la sospensione del trattamento e solo marginalmente ha determinato una riduzione della prole, un allungamento della gestazione, ed ha alterato la durata degli eventi nello sviluppo neonatale. Quando è stato somministrato nel periodo precedente l'annidamento, il raloxifene ha ritardato e interrotto l'annidamento dell'embrione determinando una gestazione prolungata ed una riduzione della prole ma non ha influenzato lo sviluppo della prole allo svezzamento. Studi teratologici sono stati effettuati in conigli e ratti. Nei conigli, sono stati osservati aborto ed una bassa percentuale di difetti del setto ventricolare ($\geq 0,1$ mg/kg) e idrocefalo (≥ 10 mg/kg). Nei ratti si sono verificati ritardo dello sviluppo del feto, malformazioni costali e cisti renali (≥ 1 mg/kg).

Raloxifene è un potente anti-estrogeno sull'utero di ratto ed è risultato capace di prevenire la crescita dei tumori mammari estrogeno-dipendenti nei ratti e nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido pregelatinizzato (mais)
Magnesio stearato
Povidone (K30)
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina silicificata

Rivestimento della compressa:

Polidestrosio (E1200)
Titanio diossido (E 171)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in PVC/PVdC-Alluminio. Confezioni da 14, 28 e 84 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/627/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Aprile 2010
Data di rinnovo: 06 febbraio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

La pianificazione della presentazione degli PSUR per Raloxifene Teva deve seguire la pianificazione del medicinale di riferimento.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non applicabile

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Raloxifene Teva 60 mg compresse rivestite con film
raloxifene cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inghiottire le compresse intere.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/627/001 14 compresse rivestite con film
EU/1/10/627/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/10/627/003 84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Raloxifene Teva 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Raloxifene Teva 60 mg compresse rivestite con film
raloxifene cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Raloxifene Teva 60 mg compresse rivestite con film raloxifene cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Raloxifene Teva e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Raloxifene Teva
3. Come prendere Raloxifene Teva
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Raloxifene Teva
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Raloxifene Teva e a che cosa serve

Raloxifene Teva è usato per trattare e prevenire l'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. Raloxifene Teva riduce il rischio di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi post-menopausale. Non è stata dimostrata riduzione del rischio delle fratture del femore.

Come funziona Raloxifene Teva

Raloxifene Teva appartiene a un gruppo di farmaci non ormonali chiamati modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM). Quando una donna raggiunge la menopausa il livello dell'ormone sessuale femminile, l'estrogeno, diminuisce. Raloxifene Teva riproduce alcuni degli effetti benefici dell'estrogeno dopo la menopausa.

L'osteoporosi è una malattia che fa sì che le ossa divengano sottili e fragili - questa malattia è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa. Sebbene nelle fasi iniziali la malattia possa non essere accompagnata da sintomi, l'osteoporosi predispone alle fratture, specie a carico della colonna vertebrale, dei femori e dei polsi e può essere causa di mal di schiena, riduzione dell'altezza e schiena ricurva.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Raloxifene Teva

Non prenda Raloxifene Teva

- Se è allergica al raloxifene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se vi è ancora la possibilità di iniziare una gravidanza, Raloxifene Teva potrebbe causare danni al nascituro.
- Se è in trattamento od è stata trattata per trombosi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare o trombosi venosa retinica).
- Se ha una malattia al fegato (esempi di malattia al fegato sono la cirrosi, una moderata compromissione epatica o l'ittero colestatico).
- Se ha un sanguinamento vaginale inspiegato. In questo caso si rivolga al medico per accertamenti.

- Se ha un tumore maligno in atto all'utero, poichè non c'è una sufficiente esperienza sull'uso di Raloxifene Teva nelle donne con questa malattia.
- Se ha gravi problemi ai reni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Raloxifene Teva:

- Se è immobilizzata per un certo periodo di tempo, ad esempio se è costretta su una sedia a rotelle, se ha bisogno di essere ricoverata in ospedale o di essere costretta a letto durante una convalescenza post-operatoria o una malattia imprevista.
- Se sta ricevendo una terapia con estrogeni per via orale.
- Se sta soffrendo per un tumore maligno alla mammella, poichè c'è un'insufficiente esperienza sull'uso di Raloxifene Teva nelle donne con questa malattia.
- Se ha avuto un accidente cerebrovascolare (ad esempio un ictus), o se il medico le ha riferito che vi è un alto rischio per lei di averne uno.
- Se ha problemi al fegato, dal momento che non vi è sufficiente esperienza in persone con problemi di fegato. Se ha problemi al fegato e il medico le raccomanda in ogni caso il trattamento, potrebbe aver bisogno di esami del sangue durante la cura.

E' improbabile che Raloxifene Teva causi sanguinamento vaginale. Pertanto non si prevedono sanguinamenti vaginali durante il trattamento con Raloxifene Teva. Se dovessero verificarsi deve rivolgersi al medico per accertamenti.

Raloxifene Teva non allevia i sintomi post-menopausali, come le vampate di calore.

Raloxifene Teva abbassa il colesterolo totale ed il colesterolo LDL (quello "cattivo"). In genere, non modifica il valore dei trigliceridi o del colesterolo HDL (quello "buono"). Comunque, se ha assunto estrogeni in passato ed ha avuto aumenti elevati dei valori dei trigliceridi, consulti il medico prima di prendere Raloxifene Teva.

Altri medicinali e Raloxifene Teva.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo farmaci digitalici per il cuore od anticoagulanti come warfarin per migliorare la fluidità del sangue, il medico può aver bisogno di modificare il dosaggio di questi medicinali.

Riferisca al medico se sta assumendo colestiramina, che viene usata principalmente come medicinale che riduce i grassi nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Raloxifene Teva è di uso esclusivo nelle donne dopo la menopausa e non deve essere assunto da donne che potrebbero ancora avere figli. Raloxifene Teva potrebbe causare danni al nascituro. Non prenda Raloxifene Teva se sta allattando poichè il farmaco potrebbe essere eliminato con il latte materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Raloxifene Teva non altera o altera in modo trascurabile la guida di veicoli o sull'uso di macchinari.

3. Come prendere Raloxifene Teva

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa al giorno. Non ha importanza in quale momento della giornata prende la compressa, ma assumere la compressa ogni giorno alla stessa ora l'aiuterà a ricordare di prenderla. Può prenderla con o senza cibo.

Le compresse sono per uso orale.

Inghiotta la compressa intera. Se lo preferisce, può ingerirla con un bicchiere d'acqua.

Il medico le dirà per quanto tempo dovrà continuare a prendere Raloxifene Teva. Il medico può anche consigliarle di assumere supplementi di calcio e vitamina D.

Se prende più Raloxifene Teva di quanto deve

Si rivolga al medico o al farmacista. Se prende più Raloxifene Teva di quanto deve può avere crampi alle gambe e capogiri.

Se dimentica di prendere Raloxifene Teva

Prenda una compressa non appena lo ricorda e poi continui come prima.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Raloxifene Teva

Si consulti prima con il medico.

E' importante che si continui a prendere Raloxifene Teva per tutto il tempo che il medico le ha prescritto il medicinale.

Raloxifene Teva può trattare o prevenire la osteoporosi solo se continua a prendere le compresse.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati con Raloxifene Teva sono stati lievi.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Vampate di calore (vasodilatazione).
- Sindrome influenzale.
- Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, dolore addominale e disturbi digestivi.
- Aumento dei valori pressori del sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Mal di testa, inclusa l'emicrania
- Crampi alle gambe.
- Gonfiore alle mani, ai piedi ed alle gambe (edema periferico).
- Calcoli biliari
- Eruzione cutanea.
- Lievi sintomi a carico della mammella come dolore, ingrossamento e tensione

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda).
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare).
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue negli occhi (trombosi venosa retinica)
- Cute arrossata e dolente attorno alla vena (tromboflebite venosa superficiale)
- Coagulo di sangue in un'arteria (per esempio ictus, incluso un aumento del rischio di morte per ictus).
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue

In rari casi, durante il trattamento con Raloxifene Teva possono aumentare i livelli degli enzimi del fegato nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Raloxifene Teva

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Raloxifene Teva

- Il principio attivo è raloxifene cloridrato. Ogni compressa contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene.
- Gli eccipienti sono:
Nucleo della compressa: amido pregelatinizzato (mais), magnesio stearato, povidone (K30), silice colloidale anidra e cellulosa microcristallina silicificata.
Rivestimento: polidestrosio (E1200), titanio diossido (E171), ipromellosa (E464) e macrogol 4000.

Descrizione dell'aspetto di Raloxifene Teva e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono di colore bianco-biancastro, di forma ovale e con impresso il numero "60" su un lato e "N" sull'altro lato.

Raloxifene Teva 60 mg è disponibile in confezioni da 14, 28 e 84 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttori:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
H-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

România

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>