

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg raloksifēna hidrohlorīda (*Raloxifene hydrochloride*), kas atbilst 56 mg raloksifēna bāzes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apvalkotas, ovālas formas tabletes, iespiestas ar numuru „60” vienā pusē un ar burtu „N” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Raloksifēns ir indicēts osteoporozes ārstēšanai un profilaksei sievietēm pēcmenopauzes periodā. Novērota nozīmīga skriemeļu, bet ne gūžas kaula lūzumu biežuma samazināšanās.

Sievietei pēcmenopauzes periodā izvēloties starp raloksifēnu un citu terapiju, to vidū estrogēnu, jāņem vērā menopauzes simptomi, ietekme uz dzemdes un krūts dziedzeru audiem, kā arī kardiovaskulārais risks un ieguvums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Raloksifēns ir paredzēts ilgstošai lietošanai, ko nosaka slimības daba.

Sievietēm, kuras uzturā lieto maz kalciju un D vitamīnu saturošus produktus, ieteicams papildus lietot šos preparātus.

Gados vecākas patientes

Gados vecākām pacientēm deva nav jāpielāgo.

Pacientes ar nieru darbības traucējumiem

Raloksifēnu nedrīkst lietot pacientes ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientēm ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem raloksifēns jālieto ar piesardzību.

Pacientes ar aknu darbības traucējumiem

Raloksifēnu nedrīkst lietot pacientes ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Raloksifēnu nedrīkst lietot bērniem jebkurā vecumā. Raloksifēns nav paredzēts lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tableti var lietot jebkurā dienas laikā neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nelietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Akūta venoza trombembolija (VT) (arī anamnēzē), tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze.

Aknu darbības traucējumi, arī holestāze.

Smagi nieru darbības traucējumi.

Neizskaidrojama dzemdes asiņošana.

Raloksifēnu nedrīkst lietot pacientes ar endometrija vēža pazīmēm vai simptomiem, jo lietošanas drošums šajās pacienšu grupās nav pietiekami izpētīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Raloksifēna lietošana saistīta ar palielinātu venozo trombemboliju risku, kas ir tāds pats kā lietojot pašreizējo hormonu aizstājterapiju. Pacientēm ar jebkuras izcelsmes venozas trombembolijas risku jāapsver riska un ieguvuma attiecība. Raloksifēna lietošana jāpārtrauc visu slimību vai stāvokļu gadījumā, kas izraisa ilgstošu imobilizāciju. Šādas slimības gadījumā zāļu lietošana jāpārtrauc pēc iespējas ātrāk vai arī trīs dienas pirms paredzamās imobilizācijas. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai pēc stāvokļa uzlabošanās, un kad paciente pilnībā atguvusi kustību spēju.

Pētījumā pēcmenopauzes perioda sievietēm ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāru notikumu risku raloksifēns neietekmēja miokarda infarkta sastopamību, hospitalizācijas biežumu akūta koronāra sindroma dēļ, kopējo mirstību, tostarp kopējo kardiovaskulāro mirstību vai insulta sastopamību, salīdzinot ar placebo. Taču palielinājās nāves biežums insulta dēļ sievietēm, kuras lietoja raloksifēnu. Mirstības biežums insulta dēļ bija 1,5 uz 1000 sievietēm gadā placebo grupā, salīdzinot ar 2,2 gadījumiem uz 1000 sievietēm gadā raloksifēna grupā. Tas jāņem vērā, parakstot raloksifēnu pēcmenopauzes perioda sievietēm ar insultu anamnēzē vai citiem nozīmīgiem insulta riska faktoriem, piemēram, tranzitoru išēmisku lēkmi vai priekškambaru mirgošanu.

Nav pierādījumu par endometrija proliferāciju. Raloksifēna terapijas laikā nav paredzama dzemdes asiņošana, un, ja tāda rodas, speciālistam tā rūpīgi jāizmeklē. Divas biežākās diagnozes, kas saistītas ar dzemdes asiņošanu raloksifēna terapijas laikā, bija endometrija atrofija un labdabīgi endometrija polipi. Sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras tika ārstētas ar raloksifēnu 4 gadus, labdabīgus endometrija polipus novēroja 0,9 % gadījumu, salīdzinot ar 0,3 % sieviešu, kuras saņēma placebo terapiju.

Raloksifēns tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Vienreizējas raloksifēna devas, ievadītas pacientēm ar cirozi un viegli izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), radīja aptuveni 2,5 reizes augstāku raloksifēna koncentrāciju plazmā nekā kontrolgrupā. Koncentrācijas palielināšanās korelēja ar kopējo bilirubīna koncentrāciju. Kamēr lietošanas drošība un efektivitāte pacientēm ar aknu mazspēju nav noskaidrota, šai pacienšu grupai raloksifēnu lietot nav ieteicams. Ārstēšanas laikā, ja konstatēti palielināti raksturlielumi, rūpīgi jākontrolē kopējā bilirubīna, gamma glutamiltransferāzes, sārmainās fosfatāzes, ALAT un ASAT līmenis serumā.

Ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pacientēm ar perorālo estrogēnpreparātu izraisītu hipertrigliceridēmiju (> 5,6 mmol/l) anamnēzē raloksifēna lietošana var izraisīt nozīmīgu triglicerīdu

līmeņa palielināšanos serumā. Pacientēm ar šādu medicīnisku anamnēzi raloksifēna lietošanas laikā jākontrolē triglicerīdu līmenis serumā.

Raloksifēna lietošanas drošums pacientēm ar krūts vēzi nav pietiekami pētīts. Nav datu par raloksifēna lietošanu vienlaikus ar zālēm, ko lieto agrīna vai progresējoša krūts vēža ārstēšanai. Tādēļ raloksifēnu osteoporozes ārstēšanai un profilaksei drīkst lietot tikai pēc krūts vēža terapijas, kā arī adjuvantās terapijas pabeigšanas.

Informācija par drošumu, lietojot raloksifēnu vienlaicīgi ar sistēmiskiem estrogēniem, ir neliela, tādēļ šādas kombinācijas lietošana nav ieteicama.

Raloksifēns nesamazina asinsvadu paplašināšanos (karstuma viļņus) un citus menopauzes simptomus, kas saistīti ar estrogēnu deficītu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ne kalcija karbonāta, ne alumīnija un magnija hidroksīdu saturošu antacīdu līdzekļu vienlaicīga lietošana neietekmē raloksifēna sistēmisko iedarbību.

Raloksifēna un varfarīna vienlaicīga lietošana nemaina farmakokinētiku nevienam no šiem savienojumiem. Tomēr novērota neliela protrombīna laika samazināšanās, tāpēc, lietojot raloksifēnu kopā ar varfarīnu vai citiem kumarīna atvasinājumiem, jākontrolē protrombīna laiks. Ja raloksifēnu sāk lietot pacientēm, kuras jau saņem kumarīnu antikoagulantu terapiju, ietekme uz protrombīna laiku var attīstīties vairāku nedēļu laikā.

Raloksifēns neietekmē vienreizējā devā lietota metilprednizolona farmakokinētiku.

Raloksifēns neietekmē digoksīna AUC līdzsvara stāvoklī. Digoksīna C_{max} palielinās mazāk par 5 %.

Profilakses un terapijas pētījumos novērtēja citu vienlaicīgi lietotu zāļu ietekmi uz raloksifēna koncentrāciju plazmā. Biežāk vienlaikus lietotie medikamenti: paracetamols, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, acetilsalicilskābe, ibuprofēns un naproksēns), perorālās antibiotikas, H1 antagonisti, H2 antagonisti un benzodiazepīni. Nekonstatēja vienlaikus lietotu medikamentu klīniski nozīmīgu ietekmi uz raloksifēna koncentrāciju plazmā.

Klīnisko pētījumu programmā bija atļauta vienlaicīga vaginālo estrogēnpreparātu lietošana, ja bija nepieciešama atrofisku vaginālu simptomu ārstēšana. Salīdzinot ar placebo, ar raloksifēnu ārstētām pacientēm šos preparātus nelietoja biežāk.

In vitro netika novērota raloksifēna mijiedarbība ar varfarīnu, fenitoīnu vai tamoksifēnu.

Raloksifēnu nedrīkst lietot vienlaikus ar holestiramīnu (vai citiem anjonu apmaiņas sveķiem), kas stipri samazina raloksifēna uzsūkšanos un enterohepatisko cirkulāciju.

Lietojuot kopā ar ampicilīnu, pazeminās raloksifēna maksimālā koncentrācija. Tā kā nemainās raloksifēna kopējais uzsūkšanās apjoms un eliminācijas ātrums, to var lietot vienlaikus ar ampicilīnu.

Raloksifēns mēreni paaugstina hormonus saistošo globulīnu, tostarp dzimumhormonus saistošos globulīnus (*SHBG*), tiroksīnu saistošo globulīnu (*TBG*) un kortikosteroīdus saistošo globulīnu (*CBG*) koncentrāciju, attiecīgi paaugstinoties kopējai hormonu koncentrācijai. Šis pārmaiņas neietekmē brīvo hormonu koncentrāciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Raloksifēns ir paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Raloksifēnu nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā. Raloksifēns var izraisīt augļa bojājumu, ja to lieto grūtniece. Ja šo medikamentu kļūdas dēļ lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai raloksifēns izdalās mātes pienā. Tāpēc sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, tā klīniska lietošana nav ieteicama. Raloksifēns var ietekmēt zīdaiņa attīstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Raloksifēns neietekmē vai nebūtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Klīniski nozīmīgākā blakusparādība, par kuru ziņots ar raloksifēnu ārstētām pēcmenopauzes vecuma sievietēm, bija venoza trombembolija (skatīt 4.4. apakšpunktu), kas radās mazāk nekā 1% ārstēto pacientu.

b. Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādītas blakusparādības un to sastopamības biežums ārstēšanas un profilakses pētījumos ar vairāk nekā 13 000 sievietēm pēcmenopauzes periodā, kā arī pēcreģistrācijas ziņojumos minētās blakusparādības. Ārstēšanas ilgums šajos pētījumos bija no 6 līdz 60 mēnešiem. Vairumā gadījumu blakusparādību dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Sastopamības biežumu pēcreģistrācijas ziņojumiem aprēķināja pēc placebo kontrolētu klīnisko pētījumu (kas ietvēra kopumā 15 234 patientes, 7601 no tām lietoja 60 mg raloksifēna, bet 7633 – placebo) datiem pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi, diagnosticētu koronāro sirds slimību (KSS) vai palielinātu KSS risku, nesalīdzinot ar blakusparādību sastopamības biežumu placebo terapijas grupās.

Profilaktiskas lietošanas gadījumā terapija blakusparādību dēļ bija jāpārtrauc 10,7 % no 581 ar raloksifēnu ārstētām pacientēm un 11,1 % no 584 ar placebo ārstētām pacientēm. Terapeitiskas lietošanas grupā terapija jebkuras klīniskas blakusparādības gadījuma dēļ bija jāpārtrauc 12,8 % no 2 557 ar raloksifēnu ārstētām pacientēm un 11,1 % no 2576 ar placebo ārstētām pacientēm.

Blakusparādību klasificēšanai ir izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$) ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nav iespējams noteikt, balstoties uz pieejamajiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi <i>Retāk:</i> trombocitopēnija ^a
Nervu sistēmas traucējumi <i>Bieži:</i> galvassāpes, tostarp migrēna ^a <i>Retāk:</i> letāls insults
Asinsvadu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> vazodilatācija (karstuma viļņi) <i>Retāk:</i> venozi tromboemboliski notikumi, tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija, tīklenes vēnu tromboze, virspusējo vēnu tromboflebīts, arteriālas trombemboliskas reakcijas ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> gastrointestināli simptomi ^a , piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Bieži:</i> izsitumi ^a
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi <i>Bieži:</i> krampji kājās
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

<i>Bieži</i> : viegli krūšu simptomi ^a , piemēram, sāpes, palielināšanās un jutīgums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā <i>Ļoti bieži</i> : gripai līdzīgs sindroms <i>Bieži</i> : perifērā tūska
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži</i> : paaugstināts asinsspiediens ^a

^a Termins(-i) iekļauts(-i) ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi.

c. Atsevišķo blakusparādību apraksts

Salīdzinot ar pacientēm, kuras saņēma placebo, raloksifēna lietotāju grupā nedaudz biežāk novēroja vazodilatāciju (karstuma viļņus) (klīniskie pētījumi par osteoporozes profilaksi, 2-8 gadi pēc menopauzes, 24,3 % raloksifēna un 18,2 % placebo lietotājām; klīniskie pētījumi par osteoporozes ārstēšanu, vidējais vecums 66 gadi, 10,6 % raloksifēna un 7,1 % placebo lietotājām). Biežāk šo nevēlamo blakusparādību novēroja ārstēšanas pirmajos 6 mēnešos, reti tā pirmo reizi parādījās pēc šī perioda.

Pētījumā, kurā piedalījās 10 101 sieviete pēcmenopauzes periodā ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāro notikumu risku (*RUTH*), vazodilatācijas (karstuma viļņu) biežums bija 7,8 % pacientēm, kuras saņēma raloksifēnu, un 4,7 % pacientēm, kuras saņēma placebo.

Visos ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos par raloksifēna lietošanu osteoporozes ārstēšanai venoza trombembolija, tostarp dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tīklenes vēnu tromboze radās aptuveni 0,8 % jeb 3,22 gadījumos uz 1000 pacientu gadiem. Ar raloksifēnu ārstētām pacientēm, salīdzinot ar placebo, relatīvais risks bija 1,60 (TI 0,95, 2,71). Trombemboliju risks lielāks bija pirmos četros terapijas mēnešos. Virspusējo vēnu tromboflebīts radās mazāk nekā 1 %.

Pētījumā *RUTH* vēnu trombemboliskus notikumus (VTN) novēroja aptuveni 2,0 % vai 3,88 gadījumos uz 1 000 pacientgadiem raloksifēna grupā un 1,4 % vai 2,70 gadījumos uz 1 000 pacientgadiem placebo grupā. Riska koeficients (HR) visiem VTN pētījumā *RUTH* bija HR = 1,44, (1,06-1,95). Virspusējo vēnu tromboflebītu novēroja 1 % raloksifēna grupā un 0,6 % placebo grupā.

Pētījumā *RUTH* raloksifēns neietekmēja insulta sastopamību, salīdzinot ar placebo. Taču palielinājās nāves gadījumu biežums insulta dēļ sievietēm, kuras lietoja raloksifēnu. Mirstības biežums insulta dēļ bija 2,2 gadījumi uz 1 000 sievietēm gadā raloksifēna grupā salīdzinot ar 1,5 uz 1000 sievietēm gadā placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vidēji 5,6 gadus ilgas novērošanas laikā 59 (1,2%) ar raloksifēnu ārstētās sievietes nomira insulta dēļ, salīdzinot ar 39 (0,8%) ar placebo ārstētām sievietēm.

Cita novērotā nevēlamā blakusparādība bija krampji kājās (5,5 % raloksifēna un 1,9 % placebo grupā profilaktiskas lietošanas gadījumā un 9,2 % raloksifēna un 6,0 % placebo grupā terapeitiskas lietošanas gadījumā). Pētījumā *RUTH* krampjus kājās novēroja 12,1 % pacienšu raloksifēna grupā un 8,3 % pacienšu placebo grupā.

Par gripas sindromu ziņoja 16,2 % ar raloksifēnu ārstētu pacienšu un 14,0 % ar placebo ārstētu pacienšu.

Novēroja vēl vienu pārmaiņu, kas nebija statistiski nozīmīga ($p < 0,05$), bet kura uzrādīja būtisku atkarību no devas. Tā bija perifēra tūska, kas profilaktiskas lietošanas gadījumā ar raloksifēnu ārstētām pacientēm radās 3,1 % un ar placebo ārstētām sievietēm 1,9 % gadījumu; terapeitiskas lietošanas gadījumā – 7,1 % ar raloksifēnu ārstētām pacientēm un 6,1 % ar placebo ārstētām pacientēm.

Pētījumā *RUTH* perifēru tūsku novēroja 14,1 % pacientēm raloksifēna grupā un 11,7 % placebo grupā, un tas bija statistiski nozīmīgi. Ar placebo kontrolētos pētījumos par raloksifēna lietošanu osteoprozes ārstēšanai raloksifēna terapijas laikā novēroja nelielu (6-10 %) trombocītu skaita samazināšanos.

Ziņots par retiem ASAT un/vai ALAT mērenas paaugstināšanās gadījumiem, kad nevar izslēgt cēloņsakarību ar raloksifēna lietošanu. Pacientēm, kuras saņēma placebo, tikpat bieži novēroja šo raksturlielumu paaugstināšanos.

Pētījumā (*RUTH*), kurā piedalījās sievietes pēcmenopauzes periodā ar dokumentētu koronāro sirds slimību vai palielinātu koronāro notikumu risku, 3,3 % pacienšu raloksifēna grupā un 2,6 % pacienšu placebo grupā novēroja arī holelitiāzi. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības holecistektomijas biežumā raloksifēna grupā (2,3 %) un placebo grupā (2,0 %).

Raloksifēnu (n = 317) dažos klīniskos pētījumos salīdzināja ar pastāvīgu kombinētu (n = 110) hormonu aizstājterapiju (HAT) vai ciklisku (n = 205) HAT. Ar krūts dziedzeriem saistīto simptomu un dzemdes asiņošanas biežums ar raloksifēnu ārstētām sievietēm novērots daudz retāk nekā sievietēm, kuras ārstētas ar kādu no HAT metodēm.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dažos klīniskajos pētījumos tika lietotas līdz 600 mg lielas dienas devas 8 nedēļas un 120 mg dienas devas 3 gadus. Klīnisko pētījumu laikā netika ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Pieaugušiem pacientiem, kuri ieņēmuši vairāk nekā 120 mg vienā devā, radās tādi simptomi kā kāju krampji un reibonis.

Nejauša pārdozēšana bērniem līdz 2 gadu vecumam notikusi, ieņemot maksimāli 180 mg. Bērniem novērotie nejaušas pārdozēšanas simptomi bija ataksija, reibonis, vemšana, izsitumi, caureja, trīce un pietvīkums un sārmainās fosfatāzes līmeņa palielināšanās.

Lielākā pārdozēšana ir bijusi apmēram 1,5 gramī. Nāves gadījumi saistībā ar pārdozēšanu nav konstatēti.

Raloksifēna hidrohlorīdam nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvs estrogēnu receptoru modulators. ATĶ kods: G03XC01.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Kā selektīvam estrogēnu receptoru modulatoram (SERM) raloksifēnam piemīt selektīva agonista vai antagonista iedarbība uz audiem, kas reaģē pret estrogēniem. Tas darbojas kā agonists uz kaulu un daļēji uz holesterīna metabolismu (samazinās kopējais un ZBL holesterīns), bet ne uz hipotalāmu vai dzemdes un krūts dziedzeru audiem.

Raloksifēna bioloģiskā darbība, līdzīgi estrogēniem, realizējas caur augstas afinitātes saistību ar estrogēnu receptoriem un gēnu ekspresijas regulēšanu. Šīs saistīšanās rezultātā multiplie estrogēnu regulētie gēni dažādos audos izpaužas dažādi. Jaunākie dati liecina, ka estrogēnu receptori var regulēt gēnu ekspresiju vismaz divos atšķirīgos veidos, kas ir ligandu, audu un/vai gēnu specifiska.

a) Ietekme uz kaulaudiem

Estrogēnu pieejamības samazināšanās menopauzes laikā stipri palielina kaulu rezorbciju, kaulaudu zudumu un lūzumu rašanās risku. Kaulaudu zudums īpaši strauji notiek pirmajos 10 gados pēc

menopauzes, kad kaulaudu veidošanās kompensatorā palielināšanās nav pietiekama, lai atsvērtu rezorbīvos zudumus. Citi riska faktori, kas var izraisīt osteoporozes attīstību, ir agrīna menopauze, osteopēnija (vismaz 1 SD zem maksimālās kaulu masas), trausla ķermeņa uzbūve, baltās rases vai aziātu etniskā piederība, osteoporoze ģimenes anamnēzē. Aizstājterapijas visumā novērš pārmērīgu kaulu rezorbīciju. Sievietēm pēcmenopauzē ar osteoporozi raloksifēns mazina skriemeļu lūzumu rašanās biežumu, saglabā kaulu masu un palielina kaulaudu minerālvielu blīvumu (KMB).

Pamatojoties uz šiem riska faktoriem, osteoporozes profilakse ar raloksifēnu indicēta sievietēm desmit gadu periodā pēc menopauzes, kurām mugurkaula KMB ir starp 1,0 un 2,5 SD zem vidējā raksturlieluma veseliem jauniem indivīdiem, ņemot vērā lielo kopējo osteoporotisku lūzumu risku dzīves laikā šīm sievietēm. Raloksifēns indicēts arī osteoporozes ārstēšanai sievietēm, kurām mugurkaula KMB ir 2,5 SD zem vidējā raksturlieluma veseliem jauniem indivīdiem, un/vai ar skriemeļu lūzumiem neatkarīgi no KMB.

i) Lūzumu biežums. Pētījumā, kurš aptvēra 7705 sievietes pēcmenopauzē, vidēji 66 g.v., ar osteoporozi vai osteoporozi un lūzumu, konstatēts, ka 3 gadu raloksifēna terapija samazina skriemeļu lūzumu biežumu attiecīgi par 47 % (RR 0,53, TI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) un 31 % (RR 0,69, TI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Četrdesmit piecas sievietes ar osteoporozi vai 15 sievietes ar osteoporozi un lūzumu bija jāārstē ar raloksifēnu 3 gadus, lai novērstu vienu vai vairākus skriemeļu lūzumus. Ārstēšana ar raloksifēnu 4 gadus pacientēm ar osteoporozi un pacientēm ar osteoporozi un lūzumu mazināja mugurkaula skriemeļu lūzumu biežumu attiecīgi par 46 % (RR 0,54, TI 0,38, 0,75) un par 32 % (RR 0,68, TI 0,56, 0,83). 4. gadā vienā pašā raloksifēns samazināja jaunu vertebrālo lūzumu risku par 39 % (RR 0,61, TI 0,43, 0,88). Ietekme uz nevertebrāliem lūzumiem nav pierādīta. No 4. līdz 8. gadam pacientēm atļāva vienlaikus lietot bifosfonātus, kalcitonīnu un fluorīdus, un visas pacientes šai pētījumā saņēma papildus kalciju un D vitamīnu.

Pētījuma *RUTH* sekundārais mērķa parametrs bija vispārīgās informācijas par klīniskiem lūzumiem vākšana. Salīdzinot ar placebo (HR 0,65, TI 0,47 0,89), Raloksifēns samazināja klīnisku vertebrālo lūzumu skaitu par 35 %. Šos rezultātus var ietekmēt sākotnējās atšķirības starp BMD un vertebrāliem lūzumiem. Pētījuma grupās nebija atšķirību jaunu nevertebrālo lūzumu ziņā. Visā pētījuma laikā vienlaicīgi bija atļauts lietot citus ārstniecības līdzekļus ar aktīvu iedabību uz kauliem.

ii) Kaulaudu minerālvielu blīvums (KMB). Raloksifēna efektivitāti līdz 60 gadus vecām sievietēm pēcmenopauzē ar vai bez dzemdes, lietojot vienreiz dienā, noskaidroja divus gadus ilgā ārstēšanas periodā. Sievietēm menopauze bija pirms 2-8 gadiem. Trijos pētījumos piedalījās 1764 sievietes pēcmenopauzē, kuras tika ārstētas ar raloksifēnu, kalciju vai placebo, kas papildināts ar kalciju. Vienā no šiem pētījumiem sievietēm iepriekš bija veikta histerektomija. Raloksifēns būtiski palielināja gūžas kaula un mugurkaula kaulaudu blīvumu, kā arī kopējo organisma minerālvielu masu, salīdzinot ar placebo. Šo palielinājumu veidoja galvenokārt KMB palielināšanās par 2 %, salīdzinot ar placebo. Līdzīgu KMB palielināšanos novēroja ārstnieciskās lietošanas grupā, kas saņēma raloksifēnu līdz septiņiem gadiem ilgi. Profilaktiskas lietošanas pētījumā procentuālais pacientu skaits, kuriem raloksifēna terapijas laikā palielinājās vai samazinājās KMB: mugurkaulam samazinājās par 37 % un palielinājās par 63 %, gūžas kauliem – samazinājās par 29 % un palielinājās par 71 %.

iii) Kalcija kinētika. Raloksifēns un estrogēni ietekmē kaulu remodelēšanu un kalcija metabolismu vienādi. Raloksifēna lietošana saistīta ar samazinātu kaulu rezorbīciju un vidēji pozitīvu novirzi kalcija līdzsvarā par 60 mg dienā, ko izraisa galvenokārt samazināta kalcija izvadīšana ar urīnu.

iv) Histomorfometrija (kaulu kvalitāte). Pētījumā, kurā tika salīdzināti raloksifēns un estrogēni, pacienšu, kuras tika ārstētas ar kādu no šiem medikamentiem, kauli bija histoloģiski normāli, bez mineralizācijas defektu pazīmēm, kaulu deformācijas vai kaulu smadzeņu fibrozes.

Raloksifēns samazina kaulu rezorbīciju. Šī iedarbība uz kauliem izpaužas kā kaulu apmaiņas marķieru līmeņa samazināšanās serumā un urīnā, kaulu rezorbīcijas samazināšanās, ko apliecina radioaktīvā kalcija kinētikas pētījumi, kā arī KMB palielināšanās un lūzumu biežuma samazināšanās.

b) *Ietekme uz lipīdu vielmaiņu un kardiovaskulāro risku*

Klīniskie pētījumi rāda, ka raloksifēns 60 mg dienas devā būtiski pazemina kopējā holesterīna (3-6 %) un ZBL holesterīna (4-10 %) līmeni. Sievietēm ar sākotnēji augstāku holesterīna līmeni pazemināšanās bija izteiktāka. ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijas būtiski nemainījās. Pēc 3 gadu terapijas raloksifēns samazināja fibrinogēna līmeni (6,71 %). Osteoporozes ārstēšanas pētījumā daudz mazākam ar raloksifēnu ārstētu pacientu skaitam bija jāsāk hipolipidemizējoša terapija nekā pacientēm placebo grupā.

8 gadu raloksifēna terapija būtiski neietekmēja kardiovaskulāro traucējumu risku pacientēm, kuras piedalījās osteoporozes ārstēšanas pētījumā. Līdzīgi pētījumā *RUTH* raloksifēns neietekmēja miokarda infarkta, akūta koronāra sindroma ar hospitalizāciju, insulta biežumu vai kopējo mirstību, ieskaitot kopējo kardiovaskulāru notikumu izraisītu mirstību, salīdzinot ar placebo (informāciju par letāla insulta riska palielināšanos skatīt 4.4. apakšpunktā).

Raloksifēna terapijas laikā novērotais venozās trombembolijas relatīvais risks bija 1,60 (TI 0,95, 2,71), salīdzinot ar placebo, un 1,0 (TI 0,3, 6,2), salīdzinot ar estrogēnu vai hormonu aizstājterapiju. Lielākais trombembolisku traucējumu rašanās risks bija terapijas pirmajos četros mēnešos.

c) *Ietekme uz endometriju un iegurņa pamatni*

Klīniskos pētījumos raloksifēns nestimulēja dzemdes endometriju pēcmenopauzē. Salīdzinot ar placebo, raloksifēna lietošana nebija saistīta ar asiņainu izdalījumu rašanos, asiņošanu vai endometrija hiperplāziju. Veica gandrīz 3000 transvaginālu ultraskaņas (TVU) izmeklējumu 831 sievietei visās devu grupās. Ar raloksifēnu ārstētām sievietēm pastāvīgi bija tāds pats endometrija biežums kā placebo grupā. Pēc 3 gadu ārstēšanas 1,9 % no 211 ar 60 mg raloksifēna dienā ārstētām sievietēm novēroja endometrija biežuma palielināšanos vismaz par 5 mm nosakot ar transvaginālo ultrasonogrāfiju, salīdzinot ar 1,8 % no 219 sievietēm, kuras saņēma placebo. Nebija atšķirību starp raloksifēna un placebo grupām attiecībā uz ziņoto dzemdes asiņošanu biežumu.

Endometrija biopsijās, kas tika paņemtas sešus mēnešus pēc terapijas ar raloksifēnu 60 mg dienas devā, nevienai pacientei nekonstatēja endometrija proliferāciju. Turklāt pētījumā, kurā lietoja 2,5 reizes lielāku raloksifēna dienas devu nekā ieteikts, nenovēroja endometrija proliferācijas pazīmes un dzemdes tilpuma palielināšanos.

Osteoporozes ārstēšanas pētījumā iesaistīto sieviešu apakšgrupai (1644 pacientēm) 4 gadus katru gadu noteica endometrija biežumu. Endometrija biežuma mērījumi ar raloksifēnu ārstētām sievietēm pēc 4 gadu terapijas neatšķīrās no sākotnējiem mērījumiem. Starp sievietēm, kuras tika ārstētas ar raloksifēnu un placebo, nebija atšķirību vaginālas asiņošanas (smērēšanās) un vaginālu izdalījumu ziņā. Mazākam ar raloksifēnu ārstētu sieviešu skaitam nekā ar placebo ārstētām sievietēm bija nepieciešama dzemdes prolapsa ķirurģiska ārstēšana. Informācija par lietošanas drošumu pēc 3 gadu raloksifēna terapijas liecina, ka raloksifēna terapija nepastiprina iegurņa pamatnes atslābšanu un nepalielina ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamību iegurņa pamatnē.

Pēc četriem gadiem raloksifēns nepalielināja endometrija un olnīcu vēža risku. Sievietēm pēcmenopauzē, kuras saņēma raloksifēna terapiju 4 gadus, labdabīgi endometrija polipi novēroti 0,9 % gadījumu, salīdzinot ar 0,3 % gadījumu sievietēm, kuras saņēma placebo terapiju.

d) *Ietekme uz krūts dziedzeru audiem*

Raloksifēns nestimulē krūts dziedzeru audus. Visos ar placebo kontrolētos pētījumos raloksifēnu nevarēja atšķirt no placebo attiecībā uz krūšu dziedzeru simptomu rašanās biežumu un smagumu (nebija pietūkuma, jutīguma un sāpju krūšu dziedzeros).

4 gadu osteoporozes ārstēšanas pētījumā (piedalījās 7705 pacientes) raloksifēna terapija salīdzinājumā ar placebo mazināja kopējā krūts vēža risku par 62 % (RR 0,38, TI 0,21, 0,69), invazīva krūts vēža risku par 71 % (RR 0,29, TI 0,13, 0,58) un invazīva estrogēnreceptoru (ER) pozitīva krūts vēža risku par 79 % (RR 0,21, TI 0,07, 0,50). Raloksifēns neietekmēja ER negatīva krūts vēža risku. Šie

novērojumi apstiprina secinājumu, ka raloksifēnam nav iekšējas estrogēna agonista iedarbības krūts dziedzera audos.

e) *Ietekme uz kognitīvo funkciju*

Nav novērota negatīva ietekme uz kognitīvo funkciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas raloksifēns ātri uzsūcas. Uzsūcas aptuveni 60 % perorālās devas. Notiek plaša presistēmiska glikuronidācija. Raloksifēna absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 2 %. Laiks līdz vidējās maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā un bioloģiskā pieejamība ir raloksifēna un tā glikuronīdu metabolītu sistēmiskās interkonversijas un enterohepatiskās cirkulācijas funkcijas.

Izkliede

Raloksifēns plaši izplatās organismā. Izplatīšanās tilpums nav atkarīgs no devas. Raloksifēns izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (98-99 %).

Biotransformācija

Raloksifēns pakļauts ekstensīvam pirmā loka metabolismam līdz glikuronīdu savienojumiem raloksifēna-4'-glikuronīdam, raloksifēna-6-glikuronīdam un raloksifēna-6, 4'-diglikuronīdam. Citi metabolīti nav konstatēti. Raloksifēns sastāda mazāk nekā 1 % no raloksifēna un glikuronīda metabolītu kombinētās koncentrācijas. Raloksifēna līmeni uztur enterohepatiskā recirkulācija, nodrošinot 27,7 stundu plazmas eliminācijas pusperiodu.

Rezultāti, ko sniedz raloksifēna vienreizējas perorālās devas pārbaudes, ir tādi paši kā vairākkārtēju devu farmakokinētikai. Arvien pieaugošas raloksifēna devas rada nedaudz mazāk par proporcionālu laukuma palielināšanos zem plazmas laika-koncentrācijas līknes (AUC).

Eliminācija

Lielākā raloksifēna devas daļa un glikuronīda metabolīti tiek izvadīti 5 dienu laikā un konstatējami galvenokārt izkārnījumos, urīnā tiek izvadīti mazāk nekā 6 %.

Īpašas pacientu grupas

Nieru mazspēja. Mazāk par 6 % kopējās devas tiek izvadīti urīnā. Farmakokinētikas pētījumā šai pacienšu grupā konstatēts, ka pēc ķermeņa masas bez liekā tauku slāņa koriģētā kreatinīna klīrensa samazinājums par 47 % izraisīja raloksifēna klīrensa samazināšanos par 17 % un raloksifēna konjugātu klīrensa samazināšanos par 15 %.

Aknu mazspēja. Raloksifēna vienreizējas devas farmakokinētika pacientiem ar cirozi un viegli izteiktu aknu bojājumu (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) salīdzināta ar farmakokinētiku veselīgiem indivīdiem. Raloksifēna koncentrācija plazmā bija aptuveni 2,5 reizes augstāka nekā kontroles grupā un korelēja ar bilirubīna koncentrāciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām novēroja graudainā slāņa vai teka šūnu cilmes olnīcu audzēju biežuma palielināšanos mātītēm, kas saņēma lielas devas (279 mg/kg dienā). Raloksifēna sistēmiskā iedarbība (AUC) šai grupā apmēram 400 reizes pārsniedza AUC sievietēm pēcmenopauzē, kuras saņēma 60 mg devu. 21 mēnesi ilgā kancerogenitātes pētījumā pelēm biežāk novēroja sēklinieku intersticiālo šūnu audzējus, priekšdziedzera adenomas un adenokarcinomas tēviņiem, kam ievadīja 41 vai 210 mg/kg, kā arī priekšdziedzera leiomioblastomu tēviņiem, kam ievadīja 210 mg/kg. Peļu mātītēm, kam ievadīja 9-242 mg/kg (0,3-32 reizes pārsniedz AUC cilvēkam), biežāk novērotie olnīcu audzēji bija graudainā slāņa vai teka šūnu cilmes labdabīgi un ļaundabīgi audzēji un epitēlija šūnu cilmes labdabīgi audzēji. Grauzēju mātītes šajos pētījumos tika

ārstētas reproduktīvā periodā, kad to olnīcas funkcionēja un labi reaģēja pret stimulāciju ar hormoniem. Atšķirībā no ļoti jutīgajām olnīcām šim grauzēju modelim, cilvēka olnīcas pēc menopauzes ir salīdzinoši nejutīgas pret stimulāciju ar dzimumhormoniem.

Raloksifēns nebija genotoksisks nevienā no izmantotajām plašajām testu sistēmām. Dzīvniekiem novērotā ietekme uz reprodukciju un attīstību atbilst raloksifēna zināmām farmakoloģiskām īpašībām. Ievadīts 0,1-10 mg/kg dienas devā žurku mātītēm, terapijas laikā raloksifēns pārtrauca dzīvnieku meklēšanās ciklu, bet neaizkavēja auglīgu pārošanos pēc ārstēšanas pabeigšanas un tikai nedaudz samazināja metiena apmērus, palielināja grūsnības ilgumu un mainīja neonatālās attīstības rādītāju parādīšanās laiku. Ievadot pirmsimplantācijas periodā, raloksifēns aizkavēja un pārtrauca embrija implantēšanos, kas izraisīja grūsnības laika pagarināšanos un metiena apmēru samazināšanos, taču neietekmēja mazuļa attīstību līdz patstāvīgam vecumam. Teratoloģijas pētījumi tika veikti trušiem un žurkām. Trušiem konstatēja abortus, zemu kambara starpsienas defektu līmeni ($\geq 0,1$ mg/kg) un hidrocefāliju (≥ 10 mg/kg). Žurkām radās augļa attīstības aizkavēšanās, viļņveidīgas ribas un kavitācija nierēs (≥ 1 mg/kg).

Raloksifēnam ir spēcīga antiestrogēna darbība žurkas dzemdē un tas aizkavē estrogēnatkarīgu krūts dziedera audzēju augšanu žurkām un pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Preželatinēta ciete (kukurūzas)

Magnija stearāts

Povidons (K30)

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Silicizēta mikrokristāliskā celuloze

Tabletes apvalks:

Polidekstroze (E1200)

Titāna dioksīds (E171)

Hipromelloze (E464)

Makrogols 4000

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PVdH - Alumīnija blisteri. Iepakojumā pa 14, 28 un 84 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/627/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 29. aprīlis.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 6. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Raloxifene Teva periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas shēmai jāatbilst references zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas shēmai.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes
raloxifene hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg raloksifēna hidrohlorīda, kas atbilst 56 mg raloksifēna bāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes norīt veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/627/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/10/627/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/10/627/003 84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Raloxifene Teva 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes
raloxifene hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes raloxifene hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Raloxifene Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Raloxifene Teva lietošanas
3. Kā lietot Raloxifene Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Raloxifene Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Raloxifene Teva un kādam nolūkam to lieto

Raloxifene Teva lieto osteoporozes ārstēšanai un profilaksei sievietēm pēcmenopauzes periodā. Raloxifene Teva mazina mugurkaula skriemeļu lūzumu risku sievietēm ar pēcmenopauzes osteoporozī. Nav pierādīts, ka mazinās gūžas kaula lūzumu risks.

Kā Raloxifene Teva darbojas

Raloxifene Teva pieder pie nehormonu medikamentu grupas, ko sauc par selektīviem estrogēnu receptoru modulatoriem (SERM). Kad sievietei iestājas menopauze, sievišķo dzimumhormonu estrogēnu līmenis pazeminās. Raloxifene Teva imitē dažus estrogēnu labvēlīgās ietekmes veidus pēc menopauzes.

Osteoporozē ir slimība, kas padara kaulus plānus un trauslus. Šī slimība īpaši bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Lai gan sākumā var nebūt nekādu simptomu, osteoporozē palielina kaulu lūzumu risku, īpaši mugurkaulā, gūžās un plaukstas locītavās, un var radīt muguras sāpes, auguma garuma samazināšanos un līku muguru.

2. Kas Jums jāzina pirms Raloxifene Teva lietošanas

Nelietojiet Raloxifene Teva šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret raloksifēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja pastāv iespēja, ka Jums vēl var iestāties grūtniecība, Raloxifene Teva var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Ja lietojat vai esat lietojusi zāles pret asins trombu veidošanos (dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju vai tīklenes vēnu trombozi).
- Ja Jums ir aknu slimība (aknu slimību piemēri ir ciroze, viegli izteikti aknu darbības traucējumi vai holestātiska dzelte).
- Ja Jums ir neizskaidrojama vagināla asiņošana. Ārstam Jūs jāizmeklē.
- Ja jums ir aktīvs dzemdes vēzis, jo sievietēm ar šo slimību nav pietiekamas Raloxifene Teva lietošanas pieredzes.
- Ja Jums ir nopietnas nieru darbības problēmas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Raloxifene Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs uz kādu laiku esat imobilizēta. Imobilizācijas piemēri: pārvietošanās ratiņkrēslā, hospitalizācijas vai gultas režīma nepieciešamība, atveseļojieties pēc operācijas vai negaidītas slimības;
- ja Jūs iekšķīgi lietojat estrogēnus;
- ja Jums ir krūts vēzis, jo nav pietiekamas pieredzes par Raloxifene Teva lietošanu sievietēm ar šo slimību;
- ja Jums ir bijis cerebrovaskulārs notikums (piemēram, insults), vai arī Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir augsts insulta risks;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi, jo ir nepietiekama pieredze lietošanā cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem. Ja Jums ir aknu darbības traucējumi un Jūsu ārsts tomēr ieteiks ārstēšanu, Jums var būt nepieciešams veikt dažas asins analīzes ārstēšanas laikā.

Maz ticams, ka Raloxifene Teva izraisa vaginālu asiņošanu. Tāpēc vaginālai asiņošanai Raloxifene Teva lietošanas laikā nevajadzētu būt. Ja tāda rodas, ārstam Jūs jāizmeklē.

Raloxifene Teva nemazina menopauzes simptomus, piemēram, karstuma viļņus.

Raloxifene Teva pazemina kopējā holesterīna un ZBL (“sliktā”) holesterīna līmeni. Parasti tas nemaina triglicerīdu un ABL (“labā”) holesterīna līmeni. Taču, ja Jūs agrāk esat lietojusi estrogēnus un Jums stipri paaugstinājies triglicerīdu līmenis, pirms Raloxifene Teva lietošanas Jums jāaprunājas ar ārstu.

Citas zāles un Raloxifene Teva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojusi vai varētu lietot.

Ja lietojat uzpirkstītes preparātus sirdij vai antikoagulantus (piemēram, varfarīnu) asins sašķidrināšanai, ārstam varbūt vajadzēs koriģēt šo zāļu devu.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojatolestiramīnu, kuru lieto galvenokārt lipīdu līmeņa pazemināšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Raloxifene Teva paredzēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes. Sievietes, kurām vēl var būt bērni, to nedrīkst lietot. Raloxifene Teva var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Nelietojiet Raloxifene Teva, ja barojat bērnu ar krūti, jo zāles var izdalīties mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Raloxifene Teva neietekmē vai nebūtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Raloxifene Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Nav svarīgi, kurā dienas laikā Jūs lietojat zāles, taču, katru dienu ievērojot noteiktu zāļu lietošanas laiku, Jums būs vieglāk atcerēties to izdarīt. Tabletes var lietot gan ar uzturu, gan bez tā.

Tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Norijiet tableti veselu. Ja vēlaties, varat uzdzert glāzi ūdens.

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jāturpina Raloxifene Teva lietošana. Ārsts var Jums arī ieteikt papildus lietot kalcija un D vitamīna preparātus.

Ja esat lietojusi Raloxifene Teva vairāk nekā noteikts

Informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Ja esat lietojusi Raloxifene Teva vairāk nekā noteikts, Jums var rasties krampji kājās un reibonis.

Ja esat aizmirsusi lietot Raloxifene Teva

Lietojiet tableti līdzko atceraties, un tad turpiniet kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Raloxifene Teva

Vispirms runājiet ar savu ārstu.

Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu lietot Raloxifene Teva tik ilgi, kamēr ārsts Jums paraksta šīs zāles. Raloxifene Teva var ārstēt vai novērst osteoporozi tikai tad, ja Jūs turpināt lietot tabletes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums novēroto Raloxifene Teva blakusparādību bija šādas viegli izteiktas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Karstuma viļņi (vazodilatācija).
- Gripas sindroms.
- Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un kuņģa darbības traucējumi.
- Paaugstināts asinsspiediens.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes, tostarp, migrēna.
- Krampji kājās.
- Roku, pēdu un kāju pietūkums (perifēra tūska).
- Žultsakmeņi.
- Izsitumi.
- Viegli krūšu simptomi, piemēram, sāpes, palielināšanās un jutīgums.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Palielināta trombu veidošanās iespējamība kājās (dziļo vēnu tromboze).
- Palielināta trombu veidošanās iespējamība plaušās (plaušu embolija).
- Palielināta trombu veidošanās iespējamība acīs (tīklenes vēnu tromboze).
- Apsārtusi un sāpīga āda vēnas apvidū (virspusējo vēnu tromboflebīts).
- Asins trombs artērijā (piemēram, insults, arī palielināts insulta izraisītas nāves risks).
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Retos gadījumos Raloxifene Teva lietošanas laikā var paaugstināties aknu enzīmu līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par

blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Raloxifene Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma vai blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Raloxifene Teva satur

- Aktīvā viela ir raloksifēna hidrohlorīds. Katra apvalkotā tablete satur 60 mg raloksifēna hidrohlorīda (*Raloxifene hydrochloride*), kas atbilst 56 mg raloksifēna bāzes.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: preželatinēta ciete (kukurūzas), magnija stearāts, povidons (K30), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un silicizēta mikrokristāliskā celuloze.
Tabletes apvalks: polidekstroze (E1200), titāna dioksīds (E171), hipromelloze (E464) un makrogols 4000.

Raloxifene Teva ārējais izskats un iepakojums

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas formas, iespiestas ar numuru „60” vienā pusē un ar burtu „N” otrā tabletes pusē.

Raloxifene Teva 60 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumā pa 14, 28 un 84 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotāji:

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.