

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Raloxifene Teva 60 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg raloxifene hydrochloride, ekwivalenti għal 56 mg ta' baži libera ta' raloxifene.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita.

Pilloli bojod għal ofwajt, miksija b'rita, f'għamla ovali, imnaqqxin bin-numru "60" fuq naħa waħda u "N" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Raloxifene hija indikata għall-kura u l-prevenzjoni tal-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawża. Intwera li kien hemm tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, iżda mhux ksur tal-għadam tal-ġenbejn.

Għal kull mara individwali wara l-menopawsa, meta wieħed jiġi biex jagħzel bejn raloxifene jew terapiji oħra, li jinkludu l-estrogeni, konsiderazzjoni xierqa għandha tingħata għas-sintomi tal-menopawsa, l-effetti fuq it-tessuti tal-utru u tas-sider, u r-riskji u s-siwi kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-pożoloġija irrakkomandata hija pillola waħda kuljum. Minhabba n-natura tal-proċess naturali tal-marda, raloxifene hija maħsuba biex tittiehed għal perijodu ta' żmien twil.

Ġeneralment huwa rrakkomandat li n-nisa li għandhom livelli baxxi ta' kalċju u vitamina D fid-dieta, għandhom jingħataw supplimenti ta' dawn.

Anzjani:

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fl-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Raloxifene għandu jintuża f'pazjenti li għandhom indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti li għandhom indeboliment moderat u hafif tal-kliewi, raloxifene għandu jintuża b'kawtela.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Raloxifene m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika:

Raloxifene m'għandux jintuża fi tfal ta' kwalunkwe età. M'hemm ebda użu rilevanti ta' Raloxifene fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-ghoti mill-halq.

Il-pillola tista' tittiehed fi kwalunkwe hin tal-jum mingħajr bżonn li tittiehed mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati fis-sezzjoni 6.1.

M'għandiex tintuża fin-nisa li għad jistgħu jhorgu tqal.

Storja attiva jew fil-passat ta' każijiet tromboemboliċi fil-vini (VTE), li jinkludu t-trombozi profonda fil-vini, emboliżmu pulmonari u trombozi fil-vina retinali.

Indeboliment tal-fwied li jinkludu kolestaži.

Indeboliment sever tal-kliewi.

Emoraġġija fl-utru li għaliya għad m'hemm spjegazzjoni.

Raloxifene m'għandiex tittiehed meta jkun hemm sinjali jew sintomi ta' kanċer tal-endometriju għaliex is-sigurtà f'dan il-grupp ta' pazjenti ma gietx studjata biżżejjed.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Raloxifene huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' każijiet tromboemboliċi fil-vini simili għal dak irrappurtat li hu assoċjat mal-użu attwali tat-terapija bl-ormoni, bħala sostitut. Il-bilanċ bejn ir-riskju u s-siwi għandu jitqies f'pazjenti li huma f'riskju ta' każijiet tromboemboliċi fil-vini, hi x'inhil-kawża. Raloxifene għandha titwaqqaf fl-eventwalità ta' marda jew kundizzjoni li twassal għal perijodu twil ta' immobilizzazzjoni. Il-waqfien irid isir mill-aktar fis f'każ ta' mard, jew minn 3 ijiem qabel ma ssir l-immobilizzazzjoni. It-terapija mgħandiex terġa' tinbeda sakemm il-kundizzjoni tal-bidu tkun għaddiet u l-pazjenta tkun mobbli għal kollox.

Fi studju fuq nisa wara l-menopawsa u li hu dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju oghla għal problemi koronarji, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma kellu ebda effett fuq l-inċidenza ta' infarti mijokardjaċi, sindromu koronarju akut li tiddaħhal l-isptar għalih, mortalità globali, li tinkludi l-mortalità minhabba problemi kardjovaskulari globali, jew puplesija. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet minhabba attacki ta' puplesija fin-nisa li ġew mogħtija raloxifene. L-inċidenza fil-mortalità minhabba attacki ta' puplesija kienet ta' 1.5 għal kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq placebo kontra 2.2 għal kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq raloxifene. Dawn ir-riżultati iridu jiġu meqjusa meta tordna raloxifene għal nisa wara l-menopawza u li għandhom storja medika ta' attacki ta' puplesija jew xi fatturi sinifikanti ohra ta' riskju għal attacki ta' puplesija bħal attackk iskemiku tranżitorju jew fibbrillazzjoni atriġali.

M'hemm evidenza ta' proliferazzjoni tal-endometriju. Kwalunkwe tnixxija ta' demm mill-utru, waqt it-terapija b'raloxifene mhux mistennija għandha tiġi mistħarrġa sew minn speċjalista. L-aktar żewġ kundizzjonijiet dijanjostikati ta' spiss waqt il-kura b'raloxifene, assoċjati mat-tnixxija ta' demm mill-utru, kienu l-atrofija tal-endometriju u l-qarnit benin tal-endometriju. Fin-nisa wara l-menopawsa li ngħataw it-trattament b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit benin tal-endometriju kien irrappurtat f'0.9 % meta mqabbel ma' 0.3 % fin-nisa li rċewew trattament bil-placebo.

Raloxifene jiġi metabolizzat prinċipalment fil-fwied. Dożi waħdanin ta' raloxifene li ngħataw lil pazjenti b'ċirrozi u indeboliment hafif tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) irriżultat konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma li kienu madwar 2.5 drabi akbar minn dawk li ma kellhomx dawn il-kundizzjonijiet. Din iż-żieda kienet korrelata mal-livelli totali tal-konċentrazzjoni tal-bilirubin. Sakemm is-sigurtà u l-effikaċja jiġu evalwati aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied, l-użu ta'

raloxifene mhux irrakkomandat f'dan il-grupp ta' pazjenti. Il-livelli ta' bilirubin totali fis-serum, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, ALT u AST għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib waqt it-trattament jekk jinstabu livelli għoljin.

Tagħrif kliniku limitat tissuggerixxi li f'pazjenti bi storja medika ta' ipertrigliceridimja (> 5.6 mmol/l), dovuti għall-estrogeni orali, raloxifene jista' jkun assoċjat ma' zieda qawwija fil-livelli tat-trigliceridi fis-serum. Pazjenti b'din l-istorja medika, jeħtieġ li jkollhom it-trigliceridi fis-serum immonitorjati meta jkunu qegħdin jiehdu raloxifene.

Is-sigurtà ta' raloxifene f'pazjenti li għandhom il-kanċer tas-sider għadha ma gietx studjata biżżejjed. M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' raloxifene u sustanzi użati fit-trattament tal-kanċer tas-sider kemm fil-fażi bikrija jew f'dik avvanzata. Għalhekk, raloxifene għandha tintuża biss għal trattament tal-osteoporozzi u l-prevenzjoni tagħha wara t-trattament għall-kanċer tas-sider, li tinkludi t-terapija aġġuntiva, tkun tlestiet.

Peress li l-informazzjoni dwar is-sigurtà dwar l-għoti flimkien ta' raloxifene ma' estrogeni sistemici hi limitata, dan l-użu mhux irrakkomandat.

Raloxifene mhix effettiva biex tnaqqas il-vażodilatazzjoni (fwawar) u sintomi oħra tal-menopawsa assoċjati ma' nuqqas ta' estrogeni.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

It-teħid fl-istess hin jew ta' calcium carbonate inkella ta' aluminium u magnesium hydroxide li jinstabu fl-antaċidi, ma jaffetwax l-espożizzjoni sistemika ta' raloxifene.

It-teħid ta' raloxifene flimkien ma' warfarina ma jbidilx il-farmakokinetiċi tal-ebda waħda minn dawn is-sustanzi. Madankollu, tnaqqis moderat fil-hin tal-protrombina kien osservat, u kemm-il darba raloxifene jingħata flimkien mal-warfarina jew ma xi derivati oħra tal-coumarin, il-hin tal-protrombina jrid ikun immoniterjat. L-effetti fuq il-hin tal-protrombina jistgħu jiżviluppaw fuq diversi ġimgħat, jekk it-trattament b'raloxifene tinbeda f'pazjenti li diġa qegħdin fuq it-terapija antikoagulanti bil-coumarin.

Raloxifene m'għandhux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' methylprednisolone meta jingħata b'haġġ doża waħda.

Raloxifene m'għandhux effett fuq l-AUC ta' digoxin fi stat stabbli. C_{max} ta' digoxin żdiedet b'inqas minn 5 %.

L-effett ta' mediċini li jittiehdu flimkien fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu evalwati fi provi ta' prevenzjoni u kura. Prodotti mediċinali li jingħataw spiss fl-istess żmien kienu jinkludu: paracetamol, mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumix steroidi (bħal acetylsalicylic acid, ibuprofen u naproxen), l-antibijotiċi orali, l-antagonisti H1, l-antagonisti H2, u l-benzodijazepini. Ma kienx hemm effetti klinikament rilevanti bl-użu konkomittanti ta' dawn is-sustanzi fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma.

L-użu konkomittanti tas-sustanzi vaginali tal-estrogeni thalla fil-programm tal-prova klinika, jekk dan kien meħtieġ biex jittratta s-sintomi tal-atrofija vaginali. Meta mqabbel mal-placebo ma kienx hemm zieda fl-użu fil-pazjenti li kienu ittrattati b'raloxifene.

Raloxifene *in vitro* ma wriex interazzjoni mal-irbit ta' warfarina, phenytoin jew tamoxifen.

Raloxifene m'għandhux jingħata flimkien ma' cholestyramine (jew xi reżini oħra tat-tip li jibdlu l-enajns), li jnaqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene.

L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' raloxifene jitnaqqsu meta jingħata flimkien ma' ampicillin. Madankollu, peress li l-ammont ġenerali ta' raloxifene li jiġi assorbit u r-rata tat-tneħħija tiegħu ma jiġix effettwati, raloxifene jista' jingħata flimkien ma' ampicillin.

Raloxifene jżid moderatament il-konċentrazzjonijiet tal-globulini li jaqbdu mal-ormoni, inklużi l-globulini li jaqbdu mal-ormoni sterojdi sesswali (SHBG), il-globulina li taqbad mal-ormon thyroxine (TBG) u l-globulina li taqbad mal-kortikosteroidi (CBG), b'żidiet korrispondenti fil-konċentrazzjonijiet totali tal-ormoni. Dawn il-bidliet ma jaffetwawx il-konċentrazzjonijiet tal-ormoni liberi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Raloxifene għandu jintuża biss f'nisa wara l-menopawsa.

Raloxifene m'għandux tittiehed min-nisa li jistgħu joħroġu tqal. Raloxifene jista' jikkawża ħsara lill-fetu jekk jingħata lill-mara tqila. Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża bi żball waqt it-tqala, jew il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tiegħu, il-pazjenta trid tkun informata bil-potenzjal tal-ħsara lill-fetu (ara taqsima 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk raloxifene jiġix eliminat fil-halib tal-bniedem. Għalhekk, l-użu kliniku tiegħu ma jistax ikun irrakkomandat fin-nisa li qegħdin ireddgħu. Raloxifene Teva jista' jaffetwa l-iżvilupp tat-tarbija.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Raloxifene m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq s-sewqan jew l-abbiltà li thaddem makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar -reazzjonijiet avversi klinikament importanti rrapportati f'nisa wara l-menopawża kkurati b'Raloxifen kienu avvenimenti tromboemboliċi vaskulari (ara sezzjoni 4.4), li seħħew f'anqas minn 1% tal-pazjenti kkurati.

b. Sommarju tabulat tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taħt turi r-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi osservati fl-istudji dwar il-kura u l-prevenzjoni li involvew aktar minn 13,000 mara wara l-menopawża flimkien ma' reazzjonijiet avversi li rriżultaw minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. It-tul tal-kura f'dawn l-istudji jvarja minn 6 sa 60 xahar. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment ma kinux jeħtieġu l-waqfien tat-terapija.

Il-frekwenzi għal rapporti ta' wara t-tqegħid kienu kkalkolati mill-provi kliniċi kkontrollati bi placebo (b'total ta' 15,234 pazjent, 7,601 li jiehdu raloxifene 60 mg u 7,633 li jiehdu placebo) f'nisa wara l-menopawża bl-osteoporozzi, jew mard koronarju stabbilit tal-qalb (CHD) jew riskju akbar għas-CHD, mingħajr paragun mal-frekwenzi ta' avvenimenti avversi fil-gruppi assenjati għal placebo.

Fil-popolazzjoni ta' prevenzjoni, it-terapija kellha titwaqqaf f'10.7 % minn fost 581 pazjent trattati b'raloxifene u 11.1 % minn fost 584 pazjent li ngħata l-placebo minhabba reazzjonijiet avversi. Fil-popolazzjoni li kienet qed tiġi trattata, il-waqfien tat-terapija minhabba każijiet kliniċi avversi seħħet fi 12.8 % minn fost 2,557 pazjent trattat b'raloxifene u 11.1 % minn fost 2,576 pazjent trattat bi placebo.

Ġiet użata s-sistema li ġejja bħala klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi: komuni ħafna (> 1/10), komuni (> 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (> 1/1,000 sa < 1/100), rari (> 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000), mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mit-tagħrif disponibbli)

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
<i>Mhux komuni:</i> Tromboċitopenja ^a			
Disturbi fis-sistema nervuża			
<i>Komuni:</i> Uġiġħ ta' ras li jinkludi emigranja ^a			
<i>Mhux komuni:</i> Puplesiji fatali			
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni ħafna:</i> Vażodilatazzjoni (fwawar)			
<i>Mhux komuni:</i> Avvenimenti tromboemboliċi vengu, li jinkludu trombozi profonda tal-vini, emboliżmu pulmonari, trombozi tal-vina retinali, tromboflebite tal-vina superficjali, Reazzjonijiet tromboemboliċi arterjali ^a			
Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni ħafna:</i> Sintomi gastrointestinali ^a bħal dardir, rimettar, uġiġħ fl-addome, dispepsja			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
<i>Komuni:</i> Raxx ^a			
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
<i>Komuni:</i> Bugħawwieġ fir-riglejn			
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
<i>Komuni:</i> Sintomi ħfief tas-sider ^a bħal uġiġħ, tkabbir u sensittività			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
<i>Komuni ħafna:</i> sindromu tal-influenza			
<i>Komuni:</i> Edema periferali			
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni ħafna:</i> Żieda fil-pressure tad-demem ^a			

^aTerminu/termini inkluz(i) abbażi ta' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

c. Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Meta mqabbel ma' pazjenti trattati bi placebo, każijiet ta' vażodilazzjoni (fwawar) kienu moderatament aktar komuni fil-pazjenti fuq raloxifene (provi kliniċi għal prevenzjoni ta' osteoporozzi, minn 2 sa 8 snin wara l-menopawża, 24.3 % b'raloxifene u 18.2 % bi placebo; provi kliniċi għat-trattament ta' osteoporozzi, età medja 66, 10.6 % għal raloxifene u 7.1 % għal placebo). Din ir-reazzjoni mhux mixtieqa kienet l-aktar komuni fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u f'każijiet rari reġgħet seħħet mill-ġdid wara dan iż-żmien.

Fi studju fuq 10,101 mara wara l-menopawża u li huwa dokumentat li għandhom mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'risku ogħla għal problemi koronarji (RUTH), każijiet ta' vażodilazzjoni (fwawar) kienu ta' 7.8 % f'pazjenti trattati b'raloxifene u 4.7 % f'pazjenti trattati bi placebo.

Tul il-provi kliniċi kollha ta' raloxifene għal osteoporozzi, ikkontrollati bl-użu tal-placebo, il-każijiet tromboemboliċi fil-vini, li jinkludu t-trombozi tal-vini profondi, l-emboliżmu pulmonari u t-trombozi tal-vina tar-retina, seħħew bi frekwenza ta' madwar 0.8 % jew 3.22 każijiet għal kull 1,000 sena tal-etajiet magħduda tal-pazjenti. Riskju relattiv ta' 1.60 (CI 0.95, 2.71) kien osservat fil-pazjenti ttrattati b'raloxifene meta mqabbla ma' daww fuq il-placebo. Ir-riskju ta' każijiet tromboemboliċi kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija. It-tromboflebite tal-vini superficjali seħħet bi frekwenza ta' inqas minn 1 %.

Fl-istudju RUTH, każijiet tromboemboliċi vengu seħħew (VTE) fi frekwenza ta' madwar 2.0 % jew 3.88 każijiet kull 1000 sena ta' pazjent fil-grupp ta' raloxifene u 1.4 % jew 2.70 każijiet kull 1000 sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo. Il-proporzjon ta' periklu fil-każijiet kollha ta' VTE fl-istudju RUTH

kienu HR = 1.44, (1.06 - 1.95). Tromboflebite ta' vina superfiċjali sehhet fi frekwenza ta' 1 % fil-grupp ta' raloxifene u 0.6 % fil-grupp ta' placebo.

Fl-istudju RUTH, raloxifene ma affettwax l-inċidenza ta' puplesija, meta mqabbel mal-placebo. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet minhabba puplesija fin-nisa assenjati għal raloxifene. L-inċidenza ta' mortalità minhabba puplesija kienet ta' 2.2 għal kull 1,000 mara fis-sena għal raloxifene meta mqabbel ma' 1.5 għal kull 1,000 mara fis-sena għal placebo (ara sezzjoni 4.4). Matul perjodu ta' segwitu medju ta' 5.6 snin, 59 (1.2%) min-nisa kkurati b'raloxifene mietu minhabba puplesija meta mqabbla ma' 39 (0.8%) mara kkurati bi placebo.

Reazzjoni mhux mixtieqa oħra osservata kienet il-bughawwieġ fir-riglejn (5.5 % għal raloxifene, 1.9 % għal placebo fil-popolazzjoni ta' prevenzjoni u 9.2 % għal raloxifene, 6.0 % għal placebo fil-popolazzjoni fil-grupp tat-trattament). Fl-istudju RUTH, il-bughawwieġ fir-riglejn kien osservat f' 12.1 % ta' pazjenti trattati b'raloxifene u 8.3 % ta' pazjenti trattati bi placebo.

Is-sindromu tal-influenza kien irrapportat f' 16.2 % f'dawk ittrattati b'raloxifene u 14.0 % ta' pazjenti trattati bi placebo.

Kien hemm bidla oħra li kienet innotata, li ma kinitx statistikament sinifikanti ($p > 0.05$), iżda li wriet xejra sinifikanti relatata mad-doża. Din kienet edema periferali, li sehhet fil-popolazzjoni ta' prevenzjoni b'inċidenza ta' 3.1 % għal raloxifene u 1.9 % għal placebo; u fil-grupp ta' trattament l-inċidenza kienet ta' 7.1 % għal raloxifene u 6.1 % għal placebo.

Fl-istudju RUTH, l-edema periferali sehhet f' 14.1 % tal-pazjenti trattati b'raloxifene u 11.7 % tal-pazjenti trattati bi placebo, li kien statistikament sinifikanti. Għe rappurtat tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlets (6-10 %) waqt it-trattament b'raloxifene fi trattament kontrollat bi placebo fil-provi kliniċi ta' raloxifene fl-osteoporozzi.

Każijiet rari ta' żidiet moderati fl-AST u/jew l-ALT kienu rrapportati meta r-relazzjoni kawżali ma' raloxifene ma tistax tkun eskluża. Inċidenza simili ta' żidiet kienet innotata fost il-pazjenti fuq il-placebo.

Fi studju (RUTH) ta' nisa wara l-menopawża u li huwa dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qeghdin f'riskju oghla ta' problemi koronarji, reazzjoni avversa addizzjonali ta' kolelitijasi sehhet f' 3.3 % ta' pazjenti trattati b'raloxifene u 2.6 % ta' apzjenti trattati bi placebo. Rati ta' kolecistektomija għal raloxifene (2.3 %) ma wrewx differenzi li kienu statistikament sinifikanti minn dawk tal-placebo (2.0 %).

Raloxifene (n = 317) kienet imqabbla ma' terapija kontinwa (n = 110) ta' sostituzzjoni bl-ormoni (HRT) jew HRT ċiklika (n = 205) f'pazjenti f'xi ftit provi kliniċi. L-inċidenza ta' sintomi fis-sider u t-tnixxija ta' demm mill-utru fin-nisa ttrattati b'raloxifene kienet inqas b'mod sinifikanti minn dawk in-nisa li hadu tip jew iehor tal-HRT.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

F' xi provi kliniċi, doži ta' kuljum ta' 600 mg għal 8 ġimgħat u 120 mg, għal 3 snin, kienu ttollerati tajjeb. L-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' raloxifene ma għet irrapportata fil-provi kliniċi.

Fl-adulti, sintomi ta' bugħawwiegħ fir-riglejn u sturdament għew rapportati f'pazjenti li f'doża orali wahda ħadu iżjed minn 120 mg.

F'doża eċċessiva aċċidentali fi tfal iżgħar minn sentejn, id-doża massima rapportata kienet ta' 180 kg. Fi tfal, is-sintomi ta' doża eċċessiva aċċidentali kienet tinkludi atassja, sturdament, remettar, raxx, dijarea, rogħda, u fwawar, u zieda f'alkaline phosphatase.

L-oghla doża eċċessiva kienet ta' madwar 1.5 grammi. Ma għewx irrapportati mwiet assoċjati ma' doża eċċessiva.

M'hemmx antidot speċifiku għal raloxifene hydrochloride.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku: modulator silettiv għar-riċetturi tal-estrogeni (SERM). Kodiċi ATC: G03XC01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u Effett farmakodinamiku

Bħala modulator silettiv għar-riċetturi tal-estrogen (SERM), raloxifene għandu attivitajiet silettivi agonistiċi jew antagonistiċi, fuq it-tessuti li jirrispondu għall-effett tal-estrogen. Jaġixxi bħala agonista fuq l-għadam u parzjalment fuq il-metaboliżmu tal-kolesterol (tnaqqis fil-kolesterol totali u LDL), iżda mhux fuq l-ipotalamus jew fuq it-tessuti tal-utru jew tas-sider.

L-effetti bijoloġiċi ta' raloxifene, bħal dawk tal-estrogen, jiġru permezz tal-affinità għolja għall-irbit mar-riċetturi tal-estrogen u tar-regolazzjoni tal-espressjoni tal-gene. Dan l-irbit jirriżulta f'espressjoni li tvarja minn tessut għall-iehor fuq il-geni multipli irregolati mill-estrogen. Informazzjoni reċenti tindika li r-riċettur tal-estrogen jista' jirregola l-espressjoni tal-gene b'mhux inqas minn żewġ metodi differenti li huma speċifiċi għal-ligand, għat-tessut u/jew għall-gene.

a) Effetti skeletriċi

It-tnaqqis fid-disponibilità tal-estrogen li jsehh fil-menopawza, jwassal għal żidiet sostanzjali fit-tmermir tal-għadam, it-telf tal-għadam u r-riskju ta' ksur. It-telf tal-għadam huwa partikolarment mgħaġġel fl-ewwel 10 snin wara l-menopawza meta l-kumpens biż-żieda fil-formazzjoni tal-għadam ma jkunx biżżejjed biex ilaħhaq mal-ammont li qiegħed jintilef. Fatturi oħra ta' riskju li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp tal-osteoporozzi jinkludu l-menopawza minn kmieni, l-osteopenja (mhux anqas minn 1 SD 'l isfel mill-oghla massa tal-għadam), statura rqiqja tal-ġisem, oriġini etnika Kawkasja jew Asjatika, u storja medika ta' osteoporozzi fil-familja. Terapiji ta' sostituzzjoni ġeneralment iregġgħu lura t-tmermir eċċessiv tal-għadam. Fin-nisa wara l-menopawza li għandhom l-osteoporozzi, raloxifene tnaqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, tippriserva l-massa tal-għadam u żżid id-densità minerali tal-għadam (BMD).

Ibbażati fuq dawn il-fatturi ta' riskju, il-prevenzjoni tal-osteoporozzi b'Raloxifene Teva hija indikata għal nisa fi żmien 10 snin mill-menopawza, b'BMD tal-ispina ta' bejn 1.0 u 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju tal-popolazzjoni normali żagħżuġha, meta jitqies ir-riskju għoli ta' ksur osteoporotiċi tul ħajjithom. Hekk ukoll, Raloxifene Teva hija indikata għall-kura tal-osteoporozzi jew l-osteoporozzi stabbilita f'nisa li għandhom ksur tal-vertebri 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju ta' popolazzjoni normali żagħżuġha u/jew dawk bil-ksur tal-vertebri, irrispettivament mill-BMD.

i) L-inċidenza ta' ksur. Fi studju fuq 7,705 mara wara l-menopawza ta' età medja ta' 66 sena li għandhom l-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur eżistenti, it-trattament b'raloxifene għal 3 snin naqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'47 % (RR 0.53, CI 0.35 0.79; $p < 0.001$) u 31 % (RR 0.69,

CI 0.56, 0.86; $p < 0.001$), rispettivamente. Hamsa u erbghin mara bl-osteoporozzi jew 15-il mara bl-osteoporozzi u bi ksur ezistenti jkunu jehtiegu t-trattament b'raloxifene għal 3 snin biex jiġi evitat każ wieħed jew aktar ta' ksur tal-vertebri. It-trattament b'raloxifene għal 4 snin naqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'46 % (RR 0.54, CI 0.38, 0.75) u 32 % (RR 0.68, CI 0.56, 0.83) f'pazjenti bl-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur ezistenti, rispettivamente. Fir-raba' sena biss, raloxifene naqqset ir-riskju ta' ksur ġdid tal-vertebri b'39 % (RR 0.61, CI 0.43, 0.88). Effett fuq ksur li m'huwiex tal-vertebri ma ntweriex. Mir-raba' sat-tmien sena, il-pazjenti setgħu jiehdu wkoll bisphosphonates, calcitonin u fluorides u l-pazjenti kollha f'dan l-istudju ngħataw supplimenti tal-kalcju u tal-vitamina D.

Fl-istudju kliniku RUTH, il-ksur kliniku kollu kien miġbur bħala riżultat finali sekondarju. Raloxifene naqqset l-inċidenza ta' ksur kliniku tal-vertebri b'35 % meta mqabbla ma' placebo (HR 0.65, CL 0.47 0.89). Dawn ir-riżultati setgħu ġew imfixkla minhabba differenzi fil-linji bażi ta' riferiment tal-BMD u tal-ksur tal-vertebri. Ma kien hemm ebda differenza bejn il-gruppi taht kura, fl-inċidenza ta' ksur ġdid li ma kienx tal-vertebri. Matul it-terminu kollu tal-istudju kien permess l-użu konkomitanti ta' mediċini oħra li jaġixxu fuq l-għadam.

ii) Id-Densità Minerali tal-Għadam (Bone Mineral Density (BMD)): L-effikaċja ta' raloxifene darba kuljum fin-nisa wara l-menopawsa ta' età sa 60 sena, kemm f'dawk li għandhom u dawk li m'għandhomx utru, kienet stabilta fuq perijodu ta' kura ta' sentejn. In-nisa kienu ilhom minn 2 sa 8 snin bil-menopawsa. Saru tliet provi li kienu jinkludu 1,764 mara wara l-menopawża li ġew trattati b'raloxifene u kalcju, jew il-placebo flimkien ma' kalcju. F'wahda minn dawn il-provi ntgħażlu nisa li kellhom isterektomija qabel. Raloxifene kkawżat żidiet sinifikanti fid-densità tal-għadma tal-ġenbejn u tal-ispina, kif ukoll fil-massa minerali tal-ġisem kollu meta mqabbla mal-placebo. Din iż-żieda kienet ġeneralment waħda ta' 2 % fil-BMD, komparata mal-placebo. Żieda simili fil-BMD dehret fil-grupp tal-kura li rċewew raloxifene għal perijodu ta' 7 snin. Fil-provi tal-prevenzjoni, il-perċentaġġ ta' individwi li kellhom żieda jew tnaqqis fil-BMD waqt it-terapija b'raloxifene kienu: fil-każ tal-ispina 37 % tnaqqis u 63 % żieda; u għall-għadam shih tal-ġenbejn 29 % tnaqqis u 71 % żieda.

iii) Kinetiċi tal-kalcju. Raloxifene u estrogen jaffettwaw il-mudellar tal-għadam mill-ġdid u l-metaboliżmu tal-kalcju bl-istess mod. Raloxifene kienet assoċjata ma' tnaqqis fit-tmermir tal-għadam u ċaqlieg medju u pożittiv fil-bilanċ tal-kalcju ta' 60 mg kuljum, prinċipalment dovuti għat-tnaqqis fit-telf ta' kalcju fl-awrina.

iv) Histomorfometrija (il-kwalità tal-għadam). Fi studju li qabbel raloxifene ma estrogen, l-għadam ta' pazjenti trattati ma kull wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali kien histoloġikament normali, mingħajr evidenza ta' difetti fil-mineralizzazzjoni, għadam minsuġ u fibrozi tal-mudullun.

Raloxifene inaqqas it-tneħħija tal-għadam; dan l-effett fuq l-għadam jidher bħala tnaqqis fis-serum u fl-awrina tal-livelli ta' sustanzi li jimmarkaw id-dawran fl-għadam, tnaqqis fit-tmermir tal-għadam ibbażat fuq studji kinetiċi ta' kalcju radjuattiv, żidiet fil-BMD u tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur.

b) Effetti fuq il-metaboliżmu tal-lipidi u riskji kardjovaskulari

Provi kliniċi wrew li doża ta' 60 mg kuljum ta' raloxifene naqqset b'mod sinifikanti il-kolesterol totali (b'3 sa 6 %) u l-kolesterol LDL (b'4 sa 10 %). Nisa li kellhom l-ogħla livelli ta' kolesterol fil-linja bażi ta' riferiment, kellhom l-akbar tnaqqis. Il-konċentrazzjonijiet tal-kolesterol HDL u t-trigliceridi ma' nbidlux b'mod sinifikanti. Wara 3 snin ta' terapija raloxifene naqqset il-fibrinogen (6.71 %). Fl-istudju dwar it-trattament ta' osteoporozzi, numru sinifikament inqas ta' pazjenti trattati b'raloxifene kellhom bżonn li jinbdew fuq terapija biex jitbaxxa l-livell tax-xaħam fid-dem, meta mqabbla ma' dawk fuq il-placebo.

It-terapija b'raloxifene għal 8 snin ma affettwatx b'mod sinifikanti r-riskju ta' każijiet kardjovaskulari f'pazjenti involuti fl-istudju dwar il-kura tal-osteoporozzi. Hekk ukoll, fl-istudju RUTH, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma affettwax l-inċidenza ta' attacchi ta' qalb, il-htieġa ta' dħul fi sptar minhabba sindromu koronarju akut, ta' attack ta' puplesija, jew ta' mortalità globali li jinkludi l-imwiet kardjovaskulari kollu, (għaż-żieda fir-riskju ta' puplesija fatali ara sezzjoni 4.4).

Ir-riskju relattiv ta' każijiet tromboembolici fil-vini osservati waqt il-kura b'raloxifene kien 1.60 (CI 0.95, 2.71) meta mqabbel ma' dak tal-plaċebo u kien 1.0 (CI 0.3, 6.2) meta mqabbel mat-terapija bl-estrogenu jew mat-terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Ir-riskju ta' avveniment tromboemboliku kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija.

c) *Effetti fuq l-endometriju u l-qiegh tal-pelvi*

Fi provi kliniċi, raloxifene ma stimulatx l-endometriju tal-utru fil-perijodu ta' wara l-menopawsa. Meta mqabbel mal-plaċebo, raloxifene ma kienx assoċjat ma' tbabar jew emorraġija, jew ħxuna tal-endometriju. Kwazi 3,000 eżami transvaġinali li saru bl-ultrasawnd (TVU) fuq 831 pazjenta, kienu evalwati fil-gruppi kollha ta' dożaġġi differenti. In-nisa trattati b'raloxifene b'mod konsistenti kellhom ħxuna tal-endometriju li ma kinitx tintgħaraf minn dik bil-plaċebo. Wara 3 snin ta' kura, mhux inqas minn 5 mm żieda fil-ħxuna tal-endometriju, kif assessjat bl-ultrasawnd transvaġinali, kien osservat f'1.9 % ta' 211-il mara, ittrattat b'60 mg raloxifene kuljum meta mqabbla ma' 1.8 % ta' 219-il mara li rċevew il-plaċebo. Ma kienx hemm differenzi bejn il-grupp ikkurat b'raloxifene u l-grupp li ħadu l-plaċebo, fl-inċidenza ta' nixxija ta' demm mill-utru, li giet irrappurtata.

Bijopsiji tal-endometriju meħudin wara terapija ta' 60 mg ta' raloxifene kuljum għal sitt xhur, urew endometriju mhux proliferattiv fil-pazjenti kollha. Barra minn hekk, fi studju meta d-doża ta' raloxifene kienet 2.5 drabi akbar minn dik rakkomandata li għandha tittiehed kuljum, ma kienx hemm evidenza ta' proliferazzjoni tal-endometriju, u anqas żieda fil-volum tal-utru.

Fil-prova dwar il-kura tal-osteoporozzi il-ħxuna tal-endometriju kienet evalwata kull sena fi grupp, fi ħdan il-grupp kollu involut (1,644 pazjenti), għal 4 snin. Il-kejl tal-ħxuna tal-endometriju fin-nisa trattati b'raloxifene ma kienx differenti mill-linja bażi ta' riferiment wara 4 snin ta' terapija. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn dawk in-nisa trattati b'raloxifene u dawk li ħadu l-plaċebo fl-inċidenza ta' fsada mill-vaġina (tbabar) jew tisfija vaġinali. Kien hemm inqas nisa fost dawk trattati b'raloxifene milli nisa li ħadu l-plaċebo li kellhom bżonn xi intervent kirurġiku għall-prolass tal-utru. L-informazzjoni dwar is-sigurtà wara 3 snin ta' trattament b'raloxifene, tissuggerixxi li l-kura b'raloxifene ma żzidx id-dgħujfija tal-qiegh tal-pelvi u anqas l-interventi kirurġiċi biex isahhu dan.

Wara 4 snin, raloxifene ma żiedx ir-riskju ta' kanċer tal-endometriju jew tal-ovarji. Fin-nisa wara l-menopawsa li ħadu il-kura b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit benin tal-endometriju kienu rapportati f'0.9 % meta mqabbel ma' 0.3 % f'nisa li ħadu il-kura bil-plaċebo

d) *Effetti fuq it-tessut tas-sider*

Raloxifene ma jstimulax it-tessut tas-sider. Fil-firxa kollha tal-provi kliniċi, ikkontrollati bil-plaċebo, raloxifene ma setax jingħaraf mill-plaċebo rigward il-frekwenza u severità tas-sintomi fis-sider (ebda nefha, tenerezza u uġiġ fis-sider).

Tul l-4 snin tal-prova rigward it-trattament tal-osteoporozzi (li kienet tinvolvi 7705 pazjenti), it-trattament b'raloxifene meta mqabbel mal-plaċebo naqqas ir-riskju ta' kanċer tas-sider b'62 %, (RR 0.38, CI 0.21, 0.69) u r-riskju ta' kanċer mifrux tas-sider li jinfirex b'71 % (RR 0.29, CI 0.13, 0.58) u r-riskju ta' kanċer tas-sider li jinfirex li hu pożittiv għar-riċettur tal-estrogen (ER) b'79 % (RR 0.21, CI 0.07, 0.50). Raloxifene m'għandha ebda effett fuq ir-riskju ta' kanċer tas-sider li huwa negattiv għall-ER. Dawn l-osservazzjonijiet isahhu l-konkluzzjoni li raloxifene m'għandu l-ebda attività intrinsika ta' natura agonistika għall-estrogen fit-tessut tas-sider.

e) *Effetti fuq il-funzjoni konjittiva*

Ma nstabux effetti avversi fuq il-funzjoni konjittiva.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Raloxifene jiġi assorbit malajr wara t-tehid orali. Madwar 60 % ta' doża orali tiġi assorbita. Qabel ma jidhol fiċ-ċirkolazzjoni sistemika jkun hemm glukuronidazzjoni estensiva. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' raloxifene hija ta' 2 %. Il-ħin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma u l-bijodisponibbiltà huma funzjonijiet tal-bidla li ssir fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi tiegħu.

Distribuzzjoni

Raloxifene jinfirex estensivament fil-ġisem. Il-volum tad-distribuzzjoni ma jiddependix mid-doża. Raloxifene jintrabat sew mal-proteini tal-plażma (98-99 %).

Bijotrasformazzjoni Raloxifene jgħaddi minn metabolizmu first pass estensiv, għal konjugati ta' glucuronide: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide, u raloxifene-6, 4'-diglucuronide. Ma nstabux metaboli oħra. Raloxifene jikkonsisti minn inqas minn 1 % tal-konċentrazzjonijiet ikkombinati ta' raloxifene u l-metaboliti ta' glucuronide. Il-livelli ta' raloxifene jinżamm permezz tar-reċiklar enteroepatiku, li jirriżulta f'half-life fil-plażma ta' 27.7 sigħat.

Ir-riżultati minn doži singoli orali ta' raloxifene jintużaw biex jitbassar il-komportament farmakokinetiku ta' doži multipli. Żidiet fid-doži ta' raloxifene jirriżultaw f'żieda fl-erja taħt il-kurva tal-ħin u l-konċentrazzjoni fil-plażma (AUC) li hija ftit anqas minn żieda proporzjonali

Eliminazzjoni

Il-parti l-kbira tad-doża ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi jitneħħew mill-ġisem fi żmien 5 ijiem u jinsabu prinċipalment fl-ippurġar, b'inqas minn 6 % imneħħija fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

L-insuffiċjenza tal-kliwi – Inqas minn 6 % tad-doża totali tiġi eliminata fl-awrina. Fi studju farmakokinetiku tal-popolazzjoni, tnaqqis ta' 47 % fit-tneħħija tal-kreatinina, meta jitqies il-piż tal-ġisem mingħajr it-tessut xahmi irriżulta f'17 % tnaqqis fit-tneħħija ta' raloxifene u 15 % tnaqqis fit-tneħħija tal-konjugi ta' raloxifene.

L-insuffiċjenza tal-fwied - Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' raloxifene f'pazjenti b'ċirrozi u b'indeboliment moderat tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) kien imqabbel ma' dak ta' individwi b'saħħithom. Il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu madwar 2.5 drabi oghla mill-kontrolli u kienu jikkorrelaw mal-konċentrazzjonijiet tal-bilirubin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studju li dam sejjer sentejn dwar il-karċinoġenicità fil-firien, ġie osservat li kien hemm żieda fit-tumuri ovarjani ta' granulosa/teka f'nisa li ġew mogħtija doži għoljin (279 mg/kg/kuljum). Espożizzjoni sistemika (AUC) ta' raloxifene f'dan il-grupp kienet ta' madwar 400 darba dak fin-nisa ta' wara l-menopawża li ngħataw doża ta' 60 mg. Fi studju ta' 21 xahar dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden, kien hemm inċidenza oghla f'tumuri ta' ċelluli testikulari interstizzjali u adenomi prostatichi u adenokarċinomi f'irġiel li ngħataw 41 jew 210 mg/kg, u leijomijoblastoma prostatika fl-irġien li ngħataw 210 mg/kg. Fi ġrieden nisa, żieda fl-inċidenza ta' tumuri ovarjani f'annimali li ngħataw minn 9 sa 242 mg/kg (0.3 sa 32 darba l-AUC fil-bniedem) kienu jinkludu tumuri beninni u malinni ta' oriġini ċellulari granulosa/teka u tumuri bennini ta' oriġini ċellulari epiteljali. L-annimali gerriema nisa f'dawn l-istudji kienu trattati waqt il-ħajja riproduttiva tagħhom, meta l-ovarji tagħhom kienu funzjonali u jirrispondu ħafna għal stimolazzjoni ormonali. B'kuntrast ma' dan il-mudell tal-annimali gerriema għal ovarji li jirrispondu malajr, l-ovarju uman ta' wara l-menopawża relattivament ma jirrispondiex għal stimolazzjoni ormonali.

Raloxifene ma kienx ġenotossiku f'ebda waħda minn serje estensiva ta' sistemi ta' testijiet li intużaw. L-effetti riproduttivi u fuq l-iżvilupp, osservati fl-annimali, huma konsistenti mal-profil farmakoloġiku magħruf ta' raloxifene. F'doži ta' 0.1 sa 10 mg/kg/jum fil-firien nisa, raloxifene xekkel iċ-ċikli estroji fil-firien nisa waqt it-trattament, iżda ma ttardjax it-tgħammir fertili wara li twaqqaf il-kura, u naqqas

bi ffit biss id-daqs tal-boton, zied it-tul ta' żmien tat-tqala, u biddel iż-żmien fl-avvenimenti tal-iżvilupp tal-wild. Meta ngħata fil-perijodu ta' qabel, il-bajda ffertilizzata tehel mar-rita tal-ġuf, raloxifene ittardja u xekkel l-impjantazzjoni tal-embriju li rriżulta f'perijodu itwal ta' tqala u tnaqqis fid-daqs tal-boton, iżda m'effettwax l-iżvilupp tal-annimal mit-twelid sa kemm infatam. Studji teratoġeniċi saru fuq il-fniek u l-firien. Fil-fniek, l-abortion u rata baxxa ta' difetti fis-septum li jifred il-ventrikoli tal-qalb (≥ 0.1 mg/kg), u l-idroċefaliya (≥ 10 mg/kg) kienu innotati. Fil-firien kien hemm ittardjar tal-iżvilupp tal-fetu, kustilji mgħawwġa u kavitajiet fil-kliewi (≥ 1 mg/kg).

Raloxifene huwa antiestrogenu qawwi fl-utru tal-far u impedixxa l-iżvilupp ta' tmuri mammarji dipendenti mill-estrogen fil-firien u l-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-qalba tal-pillola:

Pregelatinized starch (qamhirrun)
Magnesium stearate
Povidone (K30)
Colloidal anhydrous silica
Microcrystalline cellulose, siliċifikat

Il-kisi tal-pillola:

Polydextrose FCC (E1200)
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose 2910 15cP (E464)
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

PVC/PVdC trasparenti/opaki – Folji tal-aluminju. Daqsijiet tal-pakketta' 14, 28 u 84 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

The Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/627/001-003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 t'April 2010

Data tal-ewwel tiġdid: 06 ta' Frar 2015

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
L-Olanda

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

L-iskeda tas-sottomissjonijiet tal-PSUR għal Raloxifene Teva għandha ssegwi l-iskeda tas-sottomissjoni tal-PSUR għall-prodott mediċinali ta' riferiment.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

L-iskeda tas-sottomissjonijiet tal-PSUR għandu jsegwi l-iskeda tas-sottomissjoni tal-PSUR għal prodott mediċinali ta' riferiment.

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Raloxifene Teva 60 mg pilloli miksija b'rita
raloxifene hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg raloxifene hydrochloride, li hu ekwivalenti għal 56 mg tal-baži libera ta' raloxifene.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/627/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/627/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/627/003 84 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Raloxifene Teva 60 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Raloxifene Teva 60 mg pilloli miksija b'rita
raloxifene hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Raloxifene Teva 60 mg pilloli miksija b'rita raloxifene hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Raloxifene Teva u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Raloxifene Teva
3. Kif għandek tiehu Raloxifene Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Raloxifene Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Raloxifene Teva u għalxiex jintuza

Raloxifene Teva jintuza biex jittratta u jipprevjeni l-osteoporozzi f'nisa wara l-menopawża. Raloxifene Teva jnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali f'nisa b'osteoporozzi postmenopawsali, Għadu ma għie osservat ebda tnaqqis fir-riskju għal ksur fil-ġenbejn.

Kif jaħdem Raloxifene Teva

Raloxifene jappartjeni għal grupp ta' medicini mhux ormonali li jissejhu modulatori selettivi għar-riċetturi tal-estrogen (selective oestrogen receptor modulators (SERMs)). Meta mara tilhaq il-menopawsa, il-livell tal-ormon sesswali tal-mara, l-estrogen, jitbaxxa. Raloxifene Teva jixbah lil ċerti effetti tajbin tal-estrogen wara l-menopawsa.

L-osteoporozzi hija marda li tikkawża l-għadam biex isiru irqaq u fragli – il-marda hija komuni speċjalment fin-nisa wara l-menopawsa. Għalkemm għall-ewwel is-sintomi jistgħu ma jidhrux, l-osteoporozzi jagħmilha aktar probabbli li jista' jkollok ksur, speċjalment fl-ispina dorsali, il-ġenbejn u fil-polz u jista' jikkawża uġiġh fid-dahar, telf fit-tul u dahar imdawwar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Raloxifene Teva

Tiehux Raloxifene Teva

- Jekk int allergiku (għal raloxifene hydrochloride jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk int għad għandek il-possibilita li għad jista' jkollok it-tfal, Raloxifene Teva jista' jikkawża ħsara lit-tarbija mhix mwielda tiegħek.
- Jekk inti qed tiġi kkurat jew kont qed tiġi kkurat għal emboli tad-dem (trombozi profonda tal-vina, emboliżmu polmonari jew trombozi tal-vina retinali).
- Jekk għandek mard tal-fwied (eżempji ta' mard tal-fwied jinkludu ċirrosi, indeboliment tal-fwied hafif jew suffejra kolestaika).
- Jekk għandek emorraġija vaginali li mhix spjegabbli. Din trid tiġi mistharrġa mit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek kanċer tal-utru attiv, peress li mhemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' Raloxifene Teva ma' din il-marda.

- Jekk għandek problemi severi tal-kliwi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Raloxifene Teva:
- Jekk int immobilizzat għal xi żmien minhabba li mgiegħel tuża il-wheel-chair, jehtieg li tiddaħħal l-isptar jew jehtieg tibqa' fis-sodda waqt li tirkupra minn intervent kirurgiku jew mard mhux mistenni
- Jekk inti qed tieħu terapija orali tal-estrogenu
- Jekk għandek kanċer tas-sider, peress li mhemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' Raloxifene Teva fin-nisa b'din il-marda.
- Jekk kellek aċċident ċerebrovaskulari (eż. puplesija), jew jekk it-tabib tiegħek qallek li tinsab f'riskju għoli li jkollok attakk pupletiku.
- Jekk għandek problemi tal-fwied, peress li ma hemmx biżżejjed esperjenza dwar persuni bi problemi tal-fwied. Jekk għandek problemi tal-fwied, u t-tabib tiegħek jirrakomanda kura, jaf ikollok bżonn xi testijiet tad-demem waqt it-trattament.

Mhux probabbli li Raloxifene Teva ser jikkawża emorraġġja vaġinali. Għalhekk, kull emorraġġja vaġinali li jista' jkollok waqt li qed tieħu Raloxifene Teva mhux mistenni. Dan għandu jigi mistharreġ mit-tabib tiegħek.

Raloxifene Teva ma jikkurax sintomi ta' wara l-menopawża, bħal fwawar.

Raloxifene Teva jbaxxi l-kolesterol totali u l-kolesterol LDL ("hażin"). B'mod generali, ma jibdilx it-trigliceridi jew il-kolesterol HDL ("tajjeb"). Madanakollu, jekk tkun haċt l-estrogen fil-passat u kellek elevazzjonijiet estremi fi trigliceridi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Raloxifene Teva.

Mediċini oħra u Raloxifene Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Jekk qed tieħu mediċini tad-diġitalis għal qalbek jew antikoagulanti bħal warfarina biex traqqaq id-demem tiegħek, it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' dawn il-mediċini.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu cholestyramine li generalment jintuża bħala mediċina li tbaxxi l-lipidi.

Tqala u treddigh

Raloxifene Teva għandu jittieħed biss minn nisa li jkunu għaddew il-menopawża u m'għandux jittieħed min-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal. Raloxifene Teva jista' jikkawża hsara lit-tarbija mhix mwielda.

M'għandekx tieħu Raloxifene Teva jekk qed tredda', peress li jista' jitnixxi mal-ħalib tal-omm.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Raloxifene Teva m'għandux effett jew għandu f'it li xejn effett fuq is-sewqan jew thaddim ta' inġenji.

Kif għandek tieħu Raloxifene Teva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum. Ma jimpurtax f'liema ħin tal-ġurnata tiegħu l-pillola imma jekk tiegħu l-pillola fl-istess ħin kuljum, ser jgħinek tiftakar li trid teħodha. Tista teħodha mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-pilloli huma għal użu orali.

Ibla' il-pilloli shaħ. Jekk tkun tixtieq, tista' tiegħu tazza ilma mal-pillola.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek għalkemm żmien għandek tibqa' tiegħu Raloxifene Teva. It-tabib jista' wkoll jirrakomanda li tiegħu supplimenti tal-kalcju u tal-vitamina D.

Jekk tiegħu Raloxifene Teva aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Jekk tiegħu Raloxifene Teva aktar milli suppost jista' jaqbddek bughawwiegħ fir-riglejn u sturdament.

Jekk tinsa tiegħu Raloxifene Teva

Hu pillola malli tiftakar imbagħad kompli bħal qabel.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiegħu Raloxifene Teva

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħaf tiegħu.

Huwa importanti li tkompli tiegħu Raloxifene Teva sakemm it-tabib tiegħek jibqa' jordnalek il-medicina.

Raloxifene Teva jista' jikkura jew jipprevjeni l-osteoporozzi tiegħek biss jekk inti tkompli tiegħu l-pilloli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-maġġoranza ta' effetti sekondarji li jidhru b'Raloxifene Teva kienu ħfief.

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'10 persuni)

- Fwawar (twessigħ tal-važi tad-demmm).
- Sindomu tal-influenza.
- Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, ugiġħ addominali u taqlib fl-istonku
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'10 persuni)

- Ugiġħ ta' ras, li jinkludi l-emigranja
- Bughawwiegħ fir-riglejn.
- Nefha fl-idejn, is-saqajn u r-riglejn (edema periferali).
- Haġar tal-fwied
- Raxx
- Sintomi ħfief tas-sider bħal ugiġħ, tkabbir u sensittività

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'100 persuna)

- Riskju oġhla ta' emboli tad-demmm fir-riglejn (trombozi profonda fir-riglejn)
- Riskju oġhla ta' emboli tad-demmm fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)
- Riskju oġhla ta' emboli tad-demmm fl-għajnejn (trombozi fil-vina retinali)
- Il-ġilda madwar il-vina hi ħamra u bl-ugigħ (tromboflebite f'vina superficjali).
- Embolu f'arterja (pereżempju puplesija, inkluż riskju akbar ta' mewt minn puplesija)
- Tnaqqis fl-għadd ta' pjastrini fid-demmm

F'każijiet rari, il-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demm jistgħu jiżdiedu waqt il-kura b'Raloxifene Teva.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Raloxifene Teva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra jew il-flixxkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Raloxifene Teva

- Is-sustanza attiva hi raloxifene hydrochloride. Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg raloxifene hydrochloride, li hu ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: pregelatinized starch (qamħirrun), magnesium stearate, povidone (K30), colloidal anhydrous silica u silicified microcrystalline cellulose, silicifikat.
 - Il-kisi tal-pillola: polydextrose (E1200), titanium dioxide (E171), hypromellose (E464) u macrogol 4000.

Id-dehra ta' Raloxifene Teva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn bajdani għal ofwajt, f'għamla ovali u mnaqqxin bin-numru "60" fuq naħa waħda u "N" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Raloxifene Teva 60 mg jiġu f'pakketti ta' 14, 28 u 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
The Netherlands

Manifatturi:

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja
dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.