

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Optruma 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg wolnej zasady raloksyfenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera laktozę (149,40 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki o eliptycznym kształcie i białej barwie, z nadrukowanym kodem „4165”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Optruma jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie po menopauzie. Wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow, nie wykazano natomiast zmniejszenia częstości występowania złamań szyjki kości udowej.

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu u kobiet w okresie po menopauzie produktu Optruma, jak również innych rodzajów terapii, włącznie z podawaniem estrogenów, należy wziąć pod uwagę objawy pomenopauzalne, wpływ produktu na macicę i sutek oraz rozważyć ryzyko i korzyści związane z oddziaływaniem produktu na układ sercowo-naczyniowy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki na dobę, przyjmowana doustnie o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Ze względu na charakter procesu chorobowego, produkt Optruma jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Małą zawartość wapnia i witaminy D w diecie należy uzupełniać, podając preparaty zawierające wapń i witaminę D.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie należy stosować produktu Optruma u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt Optruma u pacjentek z umiarkowanymi i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie należy stosować produktu Optruma u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież:

Produktu Optruma nie należy stosować u dzieci bez względu na wiek. Optruma nie ma zastosowania terapeutycznego u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Występująca obecnie lub w przeszłości choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył siatkówki.

Zaburzenia czynności wątroby, w tym cholestaza.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.

Produktu Optruma nie należy stosować u pacjentek z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi raka endometrium, ponieważ bezpieczeństwo stosowania w tej grupie pacjentek nie zostało odpowiednio przebadane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie raloksyfenu zwiększa ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowych w układzie żylnym, w podobnym stopniu do zgłaszanego ryzyka, związanego ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej. U pacjentek z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych w układzie żylnym, niezależnie od etiologii, należy zawsze rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. W każdym przypadku wystąpienia choroby lub stanu wymagającego długotrwałego unieruchomienia należy przerwać stosowanie produktu Optruma. Przerwanie stosowania produktu Optruma powinno nastąpić najszybciej jak jest to możliwe w przypadku choroby powodującej unieruchomienie lub na 3 dni przed planowanym unieruchomieniem. Nie należy ponownie rozpoczynać podawania produktu, dopóki przyczyna unieruchomienia nie ustąpi, a pacjentka nie będzie w pełni sprawna.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie z udokumentowaną chorobą wieńcową lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych, stosowanie raloksyfenu, w porównaniu z placebo, nie wpływało na częstość występowania zawału mięśnia sercowego, ostrych zespołów wieńcowych wymagających hospitalizacji, umieralność ogólną, w tym umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, lub częstość występowania udaru. Stwierdzono jednak zwiększoną liczbę zgonów na skutek udaru wśród kobiet przyjmujących raloksyfen. Częstość występowania zgonów wskutek udaru mózgu wynosiła 2,2 na 1000 kobiet rocznie w grupie stosującej raloksyfen w porównaniu do 1,5 na 1000 kobiet rocznie w grupie placebo (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć to, zalecając przyjmowanie raloksyfenu u kobiet po menopauzie z udarem w wywiadzie lub innymi istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia udaru, takimi jak przemijające ataki niedokrwienne lub migotanie przedsionków.

Nie obserwowano rozrostu błony śluzowej macicy. Podczas stosowania produktu Optruma każde krwawienie z dróg rodnych jest nieoczekiwane i wymaga dokładnego zbadania przez specjalistę. Dwie najczęściej rozpoznawane przyczyny krwawień z dróg rodnych podczas stosowania raloksyfenu, to zanik endometrium oraz łagodne polipy endometrium. Łagodne polipy endometrium stwierdzono

u 0,9% kobiet po menopauzie, które przez 4 lata otrzymywały raloksyfen w porównaniu z 0,3% - kobiet otrzymujących placebo.

Raloksyfen jest metabolizowany głównie w wątrobie. Po podaniu pojedynczej dawki raloksyfenu pacjentkom z marskością wątroby i łagodną niewydolnością wątroby (stopień A w klasyfikacji Child-Pugh), stężenie raloksyfenu w osoczu było 2,5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej i było skorelowane z całkowitym stężeniem bilirubiny. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Opruma u pacjentek z niewydolnością wątroby. Należy ściśle kontrolować stężenia w surowicy bilirubiny, gammaglutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej, ALAT i AspAT, jeżeli zaobserwowano zwiększenie ich stężenia podczas stosowania raloksyfenu.

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentek, u których wstąpiła hipertrójglicydemia ($>5,6$ mmol/l) po doustnym leczeniu estrogenami, stosowanie raloksyfenu może spowodować znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy krwi. Podczas stosowania raloksyfenu u tych pacjentek należy kontrolować stężenie trójglicerydów w surowicy krwi.

Nie przebadano dokładnie bezpieczeństwa stosowania produktu Opruma u pacjentek z rakiem sutka. Brak jest danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Opruma i preparatów stosowanych w leczeniu wczesnych i zaawansowanych postaci raka sutka. Dlatego produkt Opruma powinien być stosowany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie, dopiero po zakończeniu leczenia raka sutka, w tym po zakończeniu terapii wspomagającej.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania raloksyfenu i estrogenów podawanych ogólnie ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania takiego połączenia.

Opruma nie zmniejsza objawów naczynioruchowych (uderzeń gorąca) ani innych objawów klimakterium związanych z niedoborem estrogenów.

Opruma zawiera laktozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny zażywać tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie leków zobojętniających, zawierających węglan wapnia, wodorotlenek glinu lub wodorotlenek magnezu nie wpływa na działanie raloksyfenu na organizm.

Jednoczesne stosowanie raloksyfenu i warfaryny nie zmienia farmakokinetyki tych związków, obserwowano jednak umiarkowane skrócenie czasu protrombinowego. W przypadku jednoczesnego stosowania raloksyfenu i warfaryny lub innych pochodnych kumaryny należy kontrolować czas protrombinowy. Jeżeli produkt Opruma został podany pacjentkom przyjmującym uprzednio leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny) wydłużenie czasu protrombinowego może wystąpić dopiero po kilku tygodniach.

Raloksyfen nie wpływa na farmakokinetykę metyloprednizolonu podanego w pojedynczej dawce.

Raloksyfen nie wpływa na wartość pola pod krzywą (AUC) digoksyny w stanie równowagi. Stężenie maksymalne C_{max} digoksyny zwiększyło się o mniej niż 5%.

W badaniach dotyczących leczenia i zapobiegania osteoporozie, określano wpływ jednocześnie stosowanych leków na stężenie raloksyfenu w surowicy krwi. Wśród stosowanych jednocześnie z raloksyfenem leków były: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (tj. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen), doustne antybiotyki, antagoniści receptora H1 lub H2 i benzodiazepiny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu tych leków na stężenie raloksyfenu w osoczu.

W badaniu klinicznym zezwolono na jednoczesne stosowanie dopochwowych preparatów estrogenowych, jeżeli zachodziła konieczność leczenia zmian atroficzných błony śluzowej pochwy. W porównaniu z placebo, nie odnotowano zwiększenia potrzeby stosowania tych preparatów u pacjentek przyjmujących produkt Optruma.

W badaniu *in vitro* raloksyfen nie wpływał na wiązanie warfaryny, fenytoiny i tamoksyfenu.

Nie należy stosować raloksyfenu jednocześnie z cholestyraminą oraz innymi żywicami anionowymiennymi, które w znacznym stopniu hamują wchłanianie i krążenie wątrobowo-jelitowe raloksyfenu.

Jednoczesne stosowanie ampicyliny prowadzi do zmniejszenia maksymalnych stężeń raloksyfenu. Ponieważ jednak, całkowita ilość wchłoniętego raloksyfenu, ani szybkość jego eliminacji nie ulegają zmianie, raloksyfen i ampicylina mogą być stosowane jednocześnie.

Raloksyfen w umiarkowanym stopniu zwiększa stężenia globulin wiążących hormony, w tym globulin wiążących hormony płciowe (SHBG), tyroksynę (TBG) i kortykosteroidy (CBG) prowadząc do zwiększenia całkowitych stężeń tych hormonów. Zmiany te nie wpływają na stężenie frakcji wolnej hormonów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Optruma jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u kobiet po menopauzie.

Nie wolno stosować produktu Optruma u kobiet w wieku rozrodczym. Stosowanie raloksyfenu u kobiety w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. W przypadku omyłkowego zażycia raloksyfenu przez kobietę w ciąży lub zajścia w ciążę podczas leczenia raloksyfenem, należy pacjentkę poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy raloksyfen/metabolity raloksyfenu przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego też nie może być zalecane stosowanie raloksyfenu u kobiet karmiących piersią. Optruma może wpływać na rozwój dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Raloksyfen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Do najistotniejszych klinicznie działań niepożądanych zgłaszanych u kobiet po menopauzie przyjmujących produkt Optruma należały incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym (patrz punkt 4.4), które wystąpiły u mniej niż 1% leczonych pacjentek.

b. Podsumowanie występowania działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane i częstości ich występowania zaobserwowane w badaniach dotyczących leczenia i zapobiegania osteoporozie przeprowadzonych z udziałem ponad 13 000 kobiet po menopauzie oraz działania niepożądane zgłaszane w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Czas leczenia w tych badaniach wynosił od 6 do 60 miesięcy. Większość działań niepożądanych zazwyczaj nie wymagała przerwania leczenia.

Częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu obliczono na podstawie danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo (z łączną liczbą 15 234 pacjentek, 7601 przyjmowały raloksyfen w dawce 60 mg, natomiast 7633 otrzymywały placebo) z udziałem kobiet po menopauzie chorych na osteoporozę lub rozpoznaną chorobę wieńcową, albo ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, bez porównania z częstościami występowania działań niepożądanych w grupach otrzymujących placebo.

W badaniach, w których stosowano produkt Optruma w celu zapobiegania osteoporozie, konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 10,7% pacjentek z grupy 581 kobiet przyjmujących produkt Optruma oraz u 11,1% z 584 kobiet przyjmujących placebo. W grupie stosującej produkt Optruma w celu leczenia osteoporozy konieczność przerwania terapii z powodu wystąpienia objawów niepożądanych wystąpiła u 12,8% z 2557 pacjentek stosujących produkt Optruma i u 11,1% z 2576 pacjentek przyjmujących placebo.

W tabeli poniżej zostały podane działania niepożądane związane ze stosowaniem raloksyfenu, które wystąpiły podczas badań klinicznych dotyczących osteoporozy. Zastosowano następującą klasyfikację działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Niezbyt często:</i> trombocytopenia ^a
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często:</i> bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy ^a <i>Niezbyt często:</i> udar mózgu zakończony zgonem
Zaburzenia naczyniowe <i>Bardzo często:</i> rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca) <i>Niezbyt często:</i> incydenty zakrzepowo-zatorowe w obrębie układu żylnego, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył siatkówki, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych reakcje zakrzepowo-zatorowe w układzie tętniczym ^a
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często:</i> objawy żołądkowo-jelitowe ^a , takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Często:</i> wysypka ^a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Często:</i> kurcze mięśni kończyn dolnych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Często:</i> łagodne dolegliwości w obrębie piersi ^a , takie jak ból, powiększenie i tkliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Bardzo często:</i> objawy grypopodobne <i>Często:</i> obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zwiększone ciśnienie tętnicze krwi ^a

^a Określenie(a) uwzględnione na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

W porównaniu z grupą placebo częstość występowania epizodów rozszerzenia naczyń (uderzeń gorąca) była umiarkowanie większa w grupie pacjentek przyjmujących produkt Optruma (w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie, od 2 do 8 lat po menopauzie: odpowiednio u 24,3% kobiet leczonych raloksyfenem i u 18,2% przyjmujących placebo; w badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, średnia wieku 66 lat, odpowiednio u 10,6% kobiet przyjmujących produkt Optruma i u 7,1% po zastosowaniu placebo). Te działania niepożądane występowały najczęściej podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia i rzadko pojawiały się po raz pierwszy po tym czasie.

W badaniu, w którym wzięło udział 10 101 kobiet po monopauzie z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych (RUTH), częstość występowania rozszerzenia naczyń (uderzeń gorąca) wynosiła 7,8% w grupie otrzymującej raloksyfen i 4,7% w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania raloksyfenu w osteoporozie incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żył siatkówki, występowały z częstością około 0,8% (3,22 przypadki na 1000 pacjento-lat). Względne ryzyko u pacjentek stosujących produkt Optruma w porównaniu z grupą placebo wynosiło 1,60 (przedział ufności 0,95; 2,71). Ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych było największe w pierwszych czterech miesiącach leczenia. Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych występowało z częstością mniejszą niż 1%.

W badaniu RUTH, incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym występowały z częstością około 2,0% lub 3,88 przypadków na 1000 pacjento-lat w grupie stosującej raloksyfen i 1,4% lub 2,70 przypadków na 1000 pacjento-lat w grupie otrzymującej placebo. W badaniu RUTH, wskaźnik ryzyka (HR) dla wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym wynosił 1,44 (1,06-1,95). Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych występowało z częstością 1% w grupie otrzymującej raloksyfen i 0,6% w grupie placebo.

W badaniu RUTH raloksyfen nie wpływał na częstość występowania udaru mózgu w porównaniu z placebo. Stwierdzono jednak zwiększoną liczbę zgonów na skutek udaru wśród kobiet przyjmujących raloksyfen. Częstość występowania zgonów wskutek udaru mózgu wynosiła 2,2 na 1000 kobiet rocznie w grupie stosującej raloksyfen w porównaniu do 1,5 na 1000 kobiet rocznie w grupie placebo (patrz punkt 4.4). Podczas okresu obserwacji trwającego średnio 5,6 roku 59 (1,2%) kobiet przyjmujących raloksyfen zmarło wskutek udaru w porównaniu z 39 (0,8%) kobietami otrzymującymi placebo.

Innymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były kurcze mięśni kończyn dolnych (w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie – u 5,5% kobiet w grupie otrzymującej produkt Optruma, i u 1,9% kobiet w grupie otrzymującej placebo; w badaniu obejmującym leczenie osteoporozy u 9,2% w grupie otrzymującej produkt Optruma i 6,0% w grupie otrzymującej placebo). W badaniu RUTH kurcze mięśni kończyn dolnych obserwowano u 12,1% pacjentek otrzymujących raloksyfen i u 8,3% pacjentek w grupie otrzymującej placebo.

Objawy grypopodobne obserwowano u 16,2% pacjentek przyjmujących produkt Optruma i 14,0% kobiet stosujących placebo.

Kolejną różnicą, choć nieznamienią statystycznie ($p>0,05$), jednak wykazującą wyraźną zależność od dawki, było występowanie obrzęków obwodowych. W badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie obrzęki obwodowe wystąpiły u 3,1% kobiet przyjmujących produkt Optruma i u 1,9% w grupie placebo; w badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy u 7,1% kobiet w grupie otrzymującej produkt Optruma i 6,1% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu RUTH, obrzęki obwodowe wystąpiły u 14,1% pacjentek otrzymujących raloksyfen oraz u 11,7% pacjentek otrzymujących placebo, i były istotne statystycznie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania raloksyfenu w osteoporozie, zgłaszano nieznaczne zmniejszenie (6-10%) liczby płytek krwi w czasie leczenia raloksyfenem.

Zgłaszano rzadkie przypadki umiarkowanego zwiększenia aktywności enzymów AspAT i (lub) AlAT, gdzie związek przyczynowy ze stosowaniem raloksyfenu nie może być wykluczony. Z podobną częstością występowało zwiększenie aktywności tych enzymów wśród pacjentek przyjmujących placebo.

W badaniu (RUTH), w którym brały udział kobiety po monopauzie z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych, kamica żółciowa była dodatkowym objawem niepożądanym występującym u 3,3% pacjentek leczonych

raloksyfenem i u 2,6% pacjentek otrzymujących placebo. Częstość wykonywania zabiegów usunięcia pęcherzyka żółciowego w grupie otrzymującej raloksyfen (2,3%) nie różniła się znacząco w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,0%).

W niektórych badaniach klinicznych porównywano reakcje w grupie otrzymującej produkt Optruma (n = 317) i w grupach otrzymujących złożoną hormonalną terapię zastępczą ciągłą (n = 110) lub cykliczną (n = 205). Częstość dolegliwości ze strony piersi oraz krwawień z dróg rodnych w grupie otrzymującej raloksyfen była znamiennej mniejsza niż u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W niektórych badaniach klinicznych dawki dobowe wynosiły do 600 mg przyjmowane przez 8 tygodni oraz 120 mg przez 3 lata. Podczas badań klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania raloksyfenu.

U dorosłych pacjentów, którzy jednorazowo przyjęli dawkę większą niż 120 mg zgłaszano kurcze nóg i zawroty głowy.

Maksymalna dawka leku podana w wyniku przypadkowego przedawkowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat wynosiła 180 mg. Objawami przypadkowego przedawkowania u dzieci są: ataksja, zawroty głowy, wymioty, wysypka, biegunka, drżenie, zaczerwienienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Największa dawka przyjęta na skutek przedawkowania wynosiła 1,5 g. Nie zgłoszono zgonów z powodu przedawkowania.

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku zatrucia chlorowodorkiem raloksyfenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywny modulator receptora estrogenowego, kod ATC: G03XC01.

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Jako selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM), raloksyfen wykazuje selektywne działanie agonistyczne lub antagonistyczne w stosunku do tkanek wrażliwych na estrogeny. Jako agonista działa na kości i częściowo na metabolizm cholesterolu (zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu). Natomiast nie wykazuje działania agonistycznego na podwzgórze, macicę ani tkanki sutka.

Biologiczna aktywność raloksyfenu, podobnie jak estrogenów, jest zależna od wiązania, z dużym powinowactwem, z receptorami estrogenowymi i regulacji ekspresji genu. Wiązanie to wywołuje zróżnicowaną ekspresję regulowanych wielorako przez estrogeny genów w różnych tkankach. Badania wykazują, że receptor estrogenowy może regulować ekspresję genu na co najmniej 2 z następujących sposobów: ligandowo-, tkankowo- oraz (lub) genowo-specyficzne.

a) *Wpływ na tkankę kostną*

Zmniejszenie wydzielania estrogenów występujące po menopauzie prowadzi do znacznego nasilenia resorpcji kości, utraty masy kostnej i ryzyka wystąpienia złamań. Utrata tkanki kostnej jest szczególnie szybka w ciągu pierwszych 10 lat po menopauzie, gdy kompensacyjne nasilenie tworzenia kości nie wystarcza dla uzupełnienia strat będących skutkiem resorpcji. Innymi czynnikami ryzyka, mogącymi prowadzić do rozwoju osteoporozy są: wczesna menopauza, osteopenia (zmniejszenie masy kostnej o co najmniej 1 odchylenie standardowe poniżej szczytowej masy kostnej), drobna budowa ciała, przynależność do rasy kaukaskiej lub azjatyckiej, osteoporoza w wywiadzie rodzinnym. Terapia zastępcza zazwyczaj hamuje nadmierną resorpcję tkanki kostnej. U kobiet po menopauzie, z osteoporozą, Optruma redukuje ilość złamań kręgow, pomaga zachować masę kostną i zwiększa mineralną gęstość kości (BMD).

Biorąc pod uwagę duże ryzyko wystąpienia złamań kości w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie, profilaktyczne stosowanie produktu Optruma jest wskazane u kobiet, u których w ciągu dziesięciu lat od menopauzy, gęstość mineralna kości (BMD) kręgosłupa zmniejszyła się o 1,0 do 2,5 odchylenia standardowe (SD) w stosunku do średnich wartości w populacji kobiet młodych. Ponadto, produkt Optruma jest wskazany w leczeniu osteoporozy lub w potwierdzonej osteoporozie u kobiet, u których gęstość mineralna tkanki kostnej kręgosłupa jest o 2,5 SD mniejsza od średnich wartości w populacji kobiet młodych i (lub) ze złamaniami kręgow, niezależnie od gęstości mineralnej tkanki kostnej.

i) Złamanie. W badaniu 7705 kobiet w okresie po menopauzie, o średniej wieku 66 lat, u których stwierdzono osteoporozę lub osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami, stosowanie produktu Optruma przez 3 lata zmniejszyło częstość złamań kręgow odpowiednio o 47% w grupie z osteoporozą (RR 0,53; CI 0,35; 0,79; $p < 0,001$) i o 31% w grupie z osteoporozą i towarzyszącymi złamaniami (RR 0,69; CI 0,56; 0,86; $p < 0,001$). Czterdzieści pięć kobiet, u których stwierdzono osteoporozę i piętnaście, u których stwierdzono osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami wymagało stosowania produktu Optruma przez 3 lata, aby zapobiec jednemu lub więcej złamaniom kręgow. Stosowanie produktu Optruma przez 4 lata zmniejszyło częstość występowania złamań kręgow odpowiednio o 46% (RR 0,54; CI 0,38; 0,75) u kobiet, u których stwierdzono osteoporozę i o 32% (RR 0,68; CI 0,56; 0,83) u kobiet z osteoporozą i towarzyszącymi złamaniami. W 4. roku leczenia, stosowanie produktu Optruma zmniejszyło ryzyko nowych złamań kręgow o 39% (RR 0,61; CI 0,43; 0,88). Nie zaobserwowano wpływu na złamanie pozakręgowe. Od 4. do 8. roku zezwolono pacjentkom na jednoczesne stosowanie bisfosfonianów, kalcytoniny i fluorków, a wszystkie pacjentki w tym badaniu otrzymywały uzupełniająco wapń i witaminę D.

W badaniu RUTH całkowita liczba złamań była oceniana jako drugorzędowy punkt krańcowy. Produkt Optruma w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie częstości złamań kręgow o 35% (wskaźnik ryzyka HR 0,65; CI 0,47; 0,89). Różnice w początkowych wartościach mineralnej gęstości kości (BMD) oraz złamaniami kręgow mogły mieć wpływ na te wyniki. W grupach leczonych kobiet nie stwierdzono różnicy w częstości występowania nowych złamań pozakręgowych. W czasie trwania badania zezwolono na jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na kości.

ii) Gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD). Skuteczność produktu Optruma stosowanego raz na dobę u kobiet w okresie pomenopauzalnym, poniżej 60 lat, po histerektomii lub niepoddanych temu zabiegowi, określano po dwuletnim leczeniu. Kobiety były od 2 do 8 lat po menopauzie. W trzech badaniach brało udział 1764 kobiet po menopauzie, którym podawano produkt Optruma i wapń, lub placebo i wapń. W jednym badaniu brały udział kobiety po histerektomii. Produkt Optruma, w porównaniu z placebo, powodował istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej szyjki kości udowej i kręgosłupa oraz zwiększenie całkowitej masy mineralnej organizmu. Gęstość mineralna tkanki kostnej zwiększyła się o 2% w porównaniu z placebo. Podobne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej było widoczne w pozostałych grupach leczonych kobiet, które otrzymywały produkt Optruma w okresie do 7 lat. W badaniu oceniającym wpływ produktu na zapobieganie osteoporozie, odsetek kobiet, u których w czasie leczenia raloksyfenem wystąpiło zmniejszenie lub

zwiększenie gęstości mineralnej kości, był następujący: dla kręgosłupa – 37% zmniejszenie i 63% zwiększenie; dla szyjki kości udowej – 29% zmniejszenie i 71% zwiększenie.

iii) Kinetyka wapnia. Produkt Optruma i estrogeny wpływają podobnie na przebudowę tkanki kostnej i metabolizm wapnia. Produkt Optruma hamował resorpcję kości i prowadził do dodatniego bilansu wapnia (przewaga przyswajania wapnia nad wydalaniem o około 60 mg na dobę), głównie na drodze zmniejszenia wydalania wapnia z moczem.

iv) Badanie histologiczne (jakość tkanki kostnej). W badaniu porównawczym tkanka kostna, pobrana zarówno od pacjentek przyjmujących produkt Optruma jak i otrzymujących zastępczą terapię hormonalną była histologicznie prawidłowa, bez zaburzeń mineralizacji, zaburzeń struktury tkanki kostnej i zwłóknienia szpiku.

Raloksyfen hamuje resorpcję tkanki kostnej; ten wpływ na tkankę kostną wyraża się głównie zmniejszeniem stężenia markerów obrotu kostnego w surowicy i w moczu, zmniejszeniem resorpcji tkanki kostnej stwierdzonym w oparciu o badania kinetyczne z użyciem radioaktywnego wapnia, zwiększeniem gęstości mineralnej kości i zmniejszeniem częstości złamań.

b) Wpływ na metabolizm lipidów i układ sercowo-naczyniowy

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Optruma w dawce 60 mg na dobę istotnie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (od 3 do 6%) oraz frakcji LDL cholesterolu (od 4 do 10%). Zmniejszenie stężenia cholesterolu było największe u kobiet, u których początkowe stężenie cholesterolu było największe. Stężenia frakcji HDL cholesterolu i trójglicerydów nie zmieniły się istotnie. Po trzech latach stosowania produktu Optruma stężenie fibrynogenu zmniejszyło się o 6,71%. W badaniu mającym na celu ocenę leczenia osteoporozy, znacząco mniej kobiet stosujących produkt Optruma wymagało zastosowania preparatów zmniejszających stężenie lipidów, w porównaniu z placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, stosowanie produktu Optruma przez 8 lat nie wpływało w znaczący sposób na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Podobnie, w badaniu RUTH stosowanie raloksyfenu, w porównaniu z placebo, nie wpływało na częstość występowania zawału mięśnia sercowego, ostrych zespołów wieńcowych wymagających hospitalizacji, częstość występowania udaru, śmiertelność ogólną, w tym śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (zwiększenie ryzyka zgonu wskutek udaru, patrz punkt 4.4).

Potencjalne ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych w czasie leczenia raloksyfenem wynosiło 1,60 (CI 0,95; 2,71) w porównaniu z placebo i 1,0 (CI 0,3; 6,2) w porównaniu z estrogenami lub hormonalną terapią zastępczą. Ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych było największe w pierwszych czterech miesiącach leczenia.

c) Wpływ na endometrium i dno miednicy

W badaniach klinicznych u kobiet w okresie pomenopauzalnym produkt Optruma nie stymulował wzrostu endometrium. W porównaniu z placebo, raloksyfen nie powodował plamień, krwawień i przerostu endometrium. We wszystkich grupach, stosujących różne dawki raloksyfenu, wykonano około 3000 przezpochwowych badań USG u 831 kobiet. U pacjentek otrzymujących raloksyfen grubość endometrium była identyczna jak u kobiet w grupie placebo. Po trzech latach leczenia u 1,9% z 211 kobiet leczonych raloksyfenem w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z 1,8% z 219 kobiet otrzymujących placebo, zaobserwowano zwiększenie grubości endometrium o co najmniej 5 mm, co zostało potwierdzone w przezpochwowym badaniu USG. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania krwawień z dróg rodnych w obu grupach pacjentek.

Biopsje endometrium wykonane po sześciu miesiącach stosowania produktu Optruma w dawce 60 mg na dobę, wykazały nie proliferujące endometrium u wszystkich pacjentek. Ponadto, u kobiet, którym

podawano produkt Optruma w dawce 2,5-krotnie większej niż zalecana dawka dobową nie stwierdzono przerostu endometrium ani zwiększenia objętości macicy.

W czteroletnim badaniu, dotyczącym leczenia osteoporozy w podgrupie 1 644 pacjentek, grubość endometrium była badana raz w roku. Po czterech latach leczenia pomiary grubości endometrium u kobiet przyjmujących produkt Optruma nie różniły się od wartości początkowych. Nie odnotowano różnic w częstości występowania krwawień (plamień) lub wydzieliny z dróg rodnych w grupie kobiet stosujących produkt Optruma i w grupie kobiet przyjmujących placebo. Mniej kobiet stosujących produkt Optruma w porównaniu z grupą, u której stosowano placebo, wymagało interwencji chirurgicznej związanej z wypadaniem macicy. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania raloksyfenu po trzyletnim okresie leczenia wskazują, że stosowanie raloksyfenu nie powoduje zwiotczenia mięśni dna miednicy i zwiększenia częstości operacji chirurgicznych dna miednicy.

Raloksyfen nie zwiększał ryzyka występowania raka jajnika ani endometrium po czteroletnim okresie stosowania. Odnotowano występowanie łagodnych polipów endometrium u 0,9% kobiet w okresie po menopauzie, leczonych przez 4 lata raloksyfenem, w porównaniu z 0,3% kobiet otrzymujących placebo.

d) Wpływ na sutek

Optruma nie pobudza tkanki sutka. We wszystkich kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo, częstość i nasilenie objawów ze strony sutka (obrzemiecie, tkliwość, ból) w grupie otrzymującej produkt Optruma i w grupie placebo była identyczna.

Podczas czteroletniego badania, dotyczącego leczenia osteoporozy (7705 pacjentek), stosowanie produktu Optruma w porównaniu z placebo zmniejszało ryzyko wystąpienia raka sutka o 62% (RR 0,38; CI 0,21; 0,69), ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka sutka o 71% (RR 0,29; CI 0,13; 0,58) i ryzyko inwazyjnego raka sutka estrogenozależnego (ER+) o 79% (RR 0,21; CI 0,07; 0,50). Optruma nie wywiera wpływu na ryzyko wystąpienia raka sutka estrogenoniezależnego. Obserwacje te potwierdzają, że raloksyfen nie wykazuje wewnętrznej agonistycznej aktywności estrogenowej wobec tkanki sutka.

e) Wpływ na funkcje poznawcze

Nie odnotowano działań niepożądanych mających wpływ na funkcje poznawcze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Raloksyfen jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Wchłonięciu ulega około 60% podanej doustnie dawki. Raloksyfen w znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia na skutek nasilonego sprzężania z kwasem glukuronowym. Bezwzględna dostępność biologiczna raloksyfenu wynosi 2%. Czas wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy oraz dostępność biologiczna są zależne od przemian oraz krążenia wątrobowo-jelitowego raloksyfenu i jego glukuronianów.

Dystrybucja

Raloksyfen ulega szerokiej dystrybucji w organizmie. Objętość dystrybucji nie zależy od dawki. Raloksyfen jest w dużym stopniu wiązany z białkami osocza (98-99%).

Metabolizm

Raloksyfen w znacznym stopniu ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym w procesie pierwszego przejścia, tworząc 4'-glukuronian, 6-glukuronian, i 6,4'-dwuglukuronian raloksyfenu. Żadne inne metabolity nie zostały wykryte. W łącznym stężeniu raloksyfenu i jego glukuronianów we krwi,

związek macierzysty stanowi zaledwie 1%. Stężenie raloksyfenu utrzymuje się dzięki krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Okres półtrwania raloksyfenu w osoczu wynosi 27,7 h.

Farmakokinetykę raloksyfenu po wielokrotnym podaniu można przewidzieć na podstawie wyników uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki. Zwiększenie dawek raloksyfenu prowadzi do nieco mniejszego zwiększenia pola pod krzywą (AUC) niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki.

Eliminacja

Większość podanej dawki raloksyfenu i jego glukuronidowe metabolity zostają wydalone w ciągu 5 dni, głównie z kałem. Mniej niż 6% zostaje wydalone z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek – Mniej niż 6% całkowitej dawki raloksyfenu jest wydalane z moczem.

W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, iż zmniejszenie klirensu kreatyniny o 47% w stosunku do beztłuszczowej masy ciała, wiązało się ze zmniejszeniem klirensu raloksyfenu o 17% i zmniejszeniem klirensu sprzężonego raloksyfenu (metabolitów) o 15%.

Niewydolność wątroby - Porównywano farmakokinetykę po podaniu pojedynczej dawki raloksyfenu u pacjentów z marskością wątroby oraz z łagodną niewydolnością wątroby (w klasyfikacji Child-Pugh stopień A) z farmakokinetyką raloksyfenu u osób zdrowych. Stężenia raloksyfenu w osoczu były około 2,5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej i wykazywały korelację ze stężeniem bilirubiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W dwuletnim badaniu karcynogenności raloksyfenu u szczurów, duże dawki raloksyfenu (279 mg/kg/dobę) powodowały zwiększenie częstości występowania nowotworów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej/otoczki wewnętrznej. Wartość pola pod krzywą AUC w tej grupie szczurów była około 400-krotnie większa niż u kobiet po menopauzie, leczonych dawką 60 mg/dobę. W badaniu karcynogenności na myszach, trwającym 21 miesięcy, stwierdzano zwiększenie częstości występowania nowotworów wywodzących się z tkanki śródmiąższowej jąder oraz gruczolaków i gruczolakoraków gruczołu krokowego u samców otrzymujących raloksyfen w dawce 41 lub 210 mg/kg, jak również mięśniaków gładkokomórkowych zarodkowych gruczołu krokowego u samców otrzymujących dawkę 210 mg/kg. U samic dawki od 9 do 242 mg/kg (po których wartość AUC była od 0,3 do 32 razy większa niż u ludzi) powodowały zwiększenie częstości występowania nowotworów jajnika, łącznie z łagodnymi i złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z komórek warstwy ziarnistej/otoczki zewnętrznej oraz łagodnych nowotworów pochodzenia nabłonkowego. W tych badaniach samicom gryzoni podawano raloksyfen w okresie rozrodczym, gdy jajniki były w pełni funkcjonalne i bardzo wrażliwe na stymulację hormonalną. W przeciwieństwie do tego modelu zwierzęcego, ludzki jajnik po menopauzie jest względnie niewrażliwy na stymulację przez hormony płciowe.

W szerokim zestawie testów genetycznych raloksyfen nie wykazywał genotoksyczności.

Wpływ raloksyfenu na reprodukcję i rozwój zwierząt jest zgodny z jego znanym profilem farmakologicznym. W dawkach 0,1 do 10 mg/kg/dobę, raloksyfen przerywał cykl płciowy u samic szczurów podczas stosowania, jednak nie opóźniał zapłodnienia po odstawieniu produktu, zaś liczebność miotów była śladowo mniejsza. Raloksyfen przedłużał czas trwania ciąży oraz zmieniał w czasie rozwój noworodka szczura. Raloksyfen podany przed implantacją opóźniał lub uniemożliwiał zagnieżdżenie jaja płodowego, co prowadziło do przedłużenia czasu trwania ciąży lub zmniejszenia liczebności miotów, ale rozwój potomstwa do czasu zaprzestania karmienia nie był zaburzony. Badania teratogenności były prowadzone na królikach i szczurach. U królików obserwowano poronienie i rzadkie występowanie wad przegrody komorowej ($\geq 0,1$ mg/kg) oraz wodogłowie (≥ 10 mg/kg). U szczurów występowały opóźnienie w rozwoju zarodka, faliste żebra i torbielowatość nerek (≥ 1 mg/kg).

Raloksyfen jest u szczura silnym antagonistą estrogenów w tkance macicy i hamuje u szczurów i myszy wzrost nowotworów sutka zależnych od estrogenów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon
Polisorbat 80
Laktoza
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki:

Dwutlenek tytanu (E171)
Polisorbat 80
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogol 400
Wosk Karnauba

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Indygokarmin (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Optruma pakowany jest w blistry PCW/PE/PCTFE lub butelki HDPE. Pudełko z blistrami zawiera 14, 28 lub 84 tabletki. Butelka zawiera 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/074/001
EU/1/98/074/002
EU/1/98/074/003
EU/1/98/074/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 sierpnia 1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE I OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (TEKTUROWE
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPTRUMA 60 mg tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg chlorowodorku raloksyfenu, co odpowiada 56 mg
raloksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera między innymi laktozę

Szczegółowe informacje zawarte w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/074/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Optruma

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO Z BLISTRAMI ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPTRUMA 60 mg tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg raloksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę.

Szczegółowe informacje zawarte w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/074/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/98/074/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/98/074/003 84 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Optruma

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPTRUMA, 60 mg, tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot {numer}

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Optruma 60 mg tabletki powlekane chlorowodorek raloksyfenu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Optruma i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Optruma
3. Jak stosować lek Optruma
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Optruma
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Optruma i w jakim celu się go stosuje

Optruma zawiera substancję czynną chlorowodorek raloksyfenu.

Lek Optruma jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Optruma zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań kręgow w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Nie wykazano jej wpływu na częstość złamań szyjki kości udowej.

Jak działa Optruma

Optruma należy do grupy leków niehormonalnych, zwanych selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (ang. SERM - Selective Oestrogen Receptor Modulators). U kobiet w okresie menopauzy zmniejsza się stężenie estrogenów – żeńskich hormonów płciowych. Optruma częściowo zastępuje korzystne działanie estrogenów po menopauzie.

Osteoporoza jest chorobą powodującą osłabienie i łamliwość kości. Choroba ta jest szczególnie rozpowszechniona wśród kobiet po menopauzie. Choć początkowo osteoporoza może nie powodować żadnych objawów, to jednak kości, głównie kręgosłupa, udowe i nadgarstka, stają się bardziej podatne na złamania, ponadto osteoporoza może powodować bóle pleców, skrzywienia kręgosłupa oraz zmniejszenie wysokości ciała.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Optruma

Kiedy nie stosować leku Optruma:

- jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia lub po przebytych leczeniu z powodu zakrzepów krwi w kończynach dolnych (zakrzepica żył głębokich), w płucach (zatorowość płucna) lub oczu (zakrzepica żył siatkówki),
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na raloksyfen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę. Optruma może spowodować uszkodzenie płodu,

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby (np. marskość, łagodna niewydolność wątroby czy żółtaczka zastoinowa),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek,
- jeśli u pacjenta wystąpiło niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych. Jego przyczyna powinna zostać wyjaśniona przez lekarza prowadzącego,
- w przypadku aktywnego raka macicy. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u pacjentek z nowotworem macicy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Optruma należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Jeśli pacjent jest unieruchomiony przez pewien czas, na przykład porusza się na wózku inwalidzkim, planowane jest przyjęcie do szpitala, konieczna rekonwalescencja w łóżku po zabiegu operacyjnym lub nieoczekiwanej chorobie wymagającej unieruchomienia, ponieważ może to zwiększać ryzyko zakrzepów (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub zakrzepica żył siatkówki).
- Jeśli pacjent miał udar mózgu lub lekarz stwierdził wysokie ryzyko takiego udaru.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- W przypadku raka piersi, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania leku Optruma u pacjentek z tą chorobą.
- Jeśli pacjentka otrzymuje doustną terapię estrogenową.

Wystąpienie krwawienia z dróg rodnych po zastosowaniu leku Optruma jest mało prawdopodobne. Dlatego też każde takie krwawienie podczas stosowania leku Optruma powinno zostać wyjaśnione przez lekarza prowadzącego.

Optruma nie zmniejsza objawów klimakterium, takich jak np. uderzenia gorąca.

Optruma zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu (tzw. „złego cholesterolu”). Zasadniczo nie wpływa na stężenie trójglicerydów i frakcji HDL cholesterolu (tzw. „dobrego cholesterolu”). Jednak w przypadku, jeżeli w przeszłości po stosowaniu estrogenów wystąpiło duże zwiększenie stężenia trójglicerydów, należy o tym poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Optruma.

Optruma zawiera laktozę.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję laktozy, pewnego rodzaju cukru, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Optruma a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku przyjmowania glikozydów naparstnicy lub doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, może zaistnieć konieczność dostosowania przez lekarza prowadzącego dawek tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje cholestyraminę, która jest głównie stosowana w celu zmniejszenia stężenia lipidów, ponieważ w takim przypadku lek Optruma może nie działać.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Optruma jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym. Optruma może spowodować uszkodzenie płodu.

Nie stosować leku Optruma w przypadku karmienia piersią, ponieważ może przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Optruma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Optruma

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę na dobę, przyjmowana o dowolnej porze dnia. Przyjmowanie leku codziennie, o tej samej porze dnia, pomoże pamiętać o jego zażyciu. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki przyjmuje się doustnie.

Tabletkę należy połykać w całości. Można ją popić szklanką wody. Tabletki nie łamać ani nie kruszyć przed przyjęciem jej. Złamana lub rozkruszona tabletkę może nieprzyjemnie smakować; istnieje też możliwość przyjęcia nieprawidłowej dawki.

Lek Optruma należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Lekarz może również zalecić uzupełniające stosowanie wapnia i witaminy D.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Optruma

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie przyjęcia większej dawki leku Optruma niż zalecana mogą wystąpić kurcze mięśni nóg i zawroty głowy.

Pominięcie zastosowania leku Optruma

Należy przyjąć tabletkę jak najszybciej, gdy pacjent sobie o tym przypomni, a następnie stosować jak poprzednio. Nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Optruma

Należy zwrócić się do lekarza.

Należy pamiętać o dalszym przyjmowaniu leku Optruma tak długo, jak zalecił lekarz. Optruma może leczyć osteoporozę lub jej zapobiegać tylko wtedy, gdy pacjent kontynuuje przyjmowanie tabletek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania leku Optruma miała łagodny przebieg.

Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Uderzenia gorąca (epizody rozszerzenia naczyń)
- Objawy grypopodobne
- Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
- Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- Bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy
- Kurcze mięśni kończyn dolnych
- Obrzęki dłoni, stóp i nóg (obrzęki obwodowe)
- Kamica żółciowa
- Wysypka
- Łagodne dolegliwości w obrębie piersi, jak ból, powiększenie i tkliwość

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1000 pacjentów):

- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w nogach (zakrzepica żył głębokich)
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w płucach (zatorowość płucna)
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w oczach (zakrzepica żył siatkówki)
- Zaczerwienienie i bolesność skóry wokół żył (zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych)
- Powstanie zakrzepu krwi w tętnicy (np. udar mózgu, w tym zwiększone ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi

Rzadko podczas stosowania leku Optruma zwiększała się aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Optruma

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Optruma

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek raloksyfenu. Każda tabletkę zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg raloksyfenu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: powidon, polisorbat 80, laktoza, laktoza jednowodna, krospowidon, stearynian magnezu.

Otoczka tabletki: dwutlenek tytanu (E171), polisorbat 80, hydroksypropylometyloceluloza, makrogol 400, wosk Karnauba.

Tusz: szelak, glikol propylenowy, indygokarmin (E132).

Jak wygląda lek Optruma i co zawiera opakowanie

Optruma to białe, owalne, powlekane tabletki, z nadrukowanym kodem 4165. Tabletki pakowane są w blistry lub plastikowe butelki. Pudełko z blistrami zawiera 14, 28 lub 84 tabletki. Butelki zawierają 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madryt), Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: +34-91-663 50 00

France

Lilly France
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

A. Menarini
Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21412 66 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>