

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Optruma 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg raloksifenijevega klorida, kar ustreza 56 mg proste baze raloksifena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje laktozo (149,40 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Elipsoide oblikovane tablete bele barve, na katerih je odtisnjena šifra '4165'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Optruma je indicirano za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze pri ženskah po menopavzi. Raziskave so pokazale značilno zmanjšanje incidence zlomov vretenc, ne pa tudi kolka.

Ko se zdravnik pri posamezni ženski po menopavzi odloča med zdravilom Optruma ali drugimi oblikami zdravljenja, vključno z estrogeni, mora pri tem upoštevati simptome menopavze pri njej in učinke zdravila na tkivo maternice in dojke ter pretehtati koristi in tveganja za srčnožilna obolenja (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena tableta na dan, zaužita peroralno. Bolnica jo lahko vzame ob kateremkoli času dneva, ne glede na obroke. Zaradi narave tega bolezenskega procesa je zdravilo Optruma namenjeno dolgotrajni uporabi.

Ženskam, ki s hrano vnašajo majhne količine kalcija in vitamina D, na splošno svetujemo, naj jemljejo dodatke kalcija in vitamina D.

Starejši:

Pri starejših ni potrebna prilagoditev odmerkov.

Ledvična okvara:

Zdravila Optruma ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Optruma moramo uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno in blago ledvično okvaro.

Jetrna okvara:

Zdravila Optruma ne smemo uporabljati pri bolnikih z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija:

Zdravila Optruma ne smemo uporabljati pri otrocih katerekoli starosti. Uporaba zdravila Optruma ni primerna pri pediatrični populaciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 4.6).

Aktivni venski tromboembolični zapleti ali venski tromboembolični zapleti v anamnezi, vključno s trombozo globokih ven, pljučno embolijo in trombozo retinalnih ven.

Jetrna okvara, vključno s holestazo.

Huda ledvična okvara.

Nerazločljiva krvavitev iz maternice.

Zdravila Optruma ne bi smeli uporabljati pri bolnicah, ki kažejo znake ali imajo simptome raka endometrija, saj varnost zdravila pri tej skupini bolnic še ni bila zadosti raziskana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Jemanje raloksifena je povezano s povečanim tveganjem za venske tromboembolične zaplete. Tveganje je primerljivo z ugotovljenim tveganjem, povezanim z uporabo trenutno predpisovane hormonske nadomestne terapije. Pri bolnicah, pri katerih obstaja tveganje za pojav venskih tromboemboličnih zapletov kakršnekoli etiologije, je treba upoštevati razmerje med koristnostjo jemanja zdravila in tveganjem, ki ga jemanje zdravila povzroča. Zdravilo Optruma je treba prenehati jemati pri katerikoli bolezni ali motnji, ki vodi do daljše imobilizacije bolnice. V primeru take bolezni je treba terapijo ustaviti, kolikor hitro je mogoče oz. 3 dni pred začetkom obdobja imobilizacije. Terapije ne smemo ponovno uvesti, dokler bolnica popolnoma ne okreva od bolezni in je spet v celoti pokretna.

V študiji pri postmenopavzalnih ženskah z dokumentirano koronarno srčno boleznijo ali z večjim tveganjem za koronarne dogodke raloksifen v primerjavi s placebom ni vplival na incidenco miokardnega infarkta, hospitaliziranega akutnega koronarnega sindroma, celotne smrtnosti, vključno s celotno srčnožilno smrtnostjo, ali kapi. Vendar je bilo pri ženskah, ki so dobivale raloksifen, več smrti zaradi kapi. Incidenca smrtnosti zaradi kapi je bila 2,2 na 1000 žensk na leto za raloksifen proti 1,5 na 1000 žensk na leto za placebo (glejte poglavje 4.8). To ugotovitev je potrebno upoštevati pri predpisovanju raloksifena postmenopavzalnim ženskam z anamnezo kapi ali drugih značilnih dejavnikov tveganja za kap, kot so na primer tranzitorna ishemična ataka ali atrijska fibrilacija.

Ni nobenih dokazov o proliferaciji endometrija. Vsakršna krvavitev iz maternice med terapijo z zdravilom Optruma je nepričakovana in jo mora v celoti raziskati specialist. Dve najpogostejši diagnozi, povezani s krvavitvijo iz maternice med zdravljenjem z raloksifenom, sta bili atrofija endometrija in benigni polipi endometrija. Pri ženskah po menopavzi, ki so bile 4 leta zdravljene z raloksifenom, so poročali o benignih polipih endometrija v 0,9 % primerov v primerjavi z 0,3 % primerov pri ženskah, ki so prejemale le placebo.

Raloksifen se presnavlja predvsem v jetrih. Ko so bolnicam s cirozo in blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) dali en odmerek raloksifena, so izmerili plazemske koncentracije raloksifena, ki so bile približno 2,5-krat višje od tistih, ki so jih ugotovili pri preiskovankah iz kontrolne skupine. Povečanje je bilo v korelaciji s koncentracijami celokupnega bilirubina. Zato uporabe zdravila Optruma ne priporočamo pri bolnicah z jetrno insuficienco. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati vrednosti serumskih koncentracij celokupnega bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ALT in AST, če pri bolnici ugotovimo zvišane vrednosti.

Omejeno število kliničnih podatkov kaže, da je pri bolnicah, ki so že imele s peroralnimi estrogeni povzročeno hipertrigliceridemijo ($> 5,6$ mmol/l), raloksifen lahko povezan z znatno povečanimi serumskimi trigliceridi. Pri teh bolnicah je treba pri jemanju raloksifena spremljati serumske trigliceride.

Zadostnih študij o varnosti zdravila Optruma pri bolnicah z rakom dojke ni. Tako ni podatkov o sočasnem zdravljenju z zdravilom Optruma in drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ali napredovalega raka dojke. Zdravilo Optruma se za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze lahko uporablja le po zaključenem zdravljenju raka dojke, vključno z vso spremljajočo terapijo.

Ker so informacije v zvezi z varnostjo ob sočasnem jemanju raloksifena s sistemskimi estrogeni omejene, takšne kombinacije zdravljenja ne priporočamo.

Optruma ni učinkovito zdravilo za zmanjševanje vazodilatacije (navalov vročine) ali drugih simptomov menopavze, ki so povezani s pomanjkanjem estrogena.

Zdravilo Optruma vsebuje laktozo. Tega zdravila ne smejo uporabljati pacientke z redkimi podedovanimi težavami intolerance za galaktozo, s pomanjkanjem Lapp laktaze ali malabsorbcijo glukoze-galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba antacidov, ki vsebujejo bodisi kalcijev karbonat bodisi aluminij in magnezijev hidroksid, ne vpliva na sistemsko razpoložljivost raloksifena.

Sočasna uporaba raloksifena in varfarina ne spremeni farmakokinetike nobene od teh snovi, opaženo pa je bilo zmerno skrajšanje protrombinskega časa. Če bolnico zdravimo sočasno z raloksifenom in varfarinom ali drugimi kumarinskimi derivati, je torej treba spremljati protrombinski čas. Vplivi na protrombinski čas se lahko pokažejo šele čez nekaj tednov, če zdravljenje z zdravilom Optruma uvedemo pri bolnicah, ki so že na kumarinski antikoagulantni terapiji.

Raloksifen ne vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona, ki ga bolnici damo v enem samem odmerku.

Raloksifen ne vpliva na AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za digoksin. C_{max} digoksina se je povečala za manj kot 5 %.

Vplive drugih sočasno danih zdravil na plazemske koncentracije raloksifena so ugotavljali v kliničnih raziskavah preventive in zdravljenja. Zdravila, ki so jih pogosto dajali sočasno, so bila: paracetamol, nesteroidna protivnetna zdravila (kakor so npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen in naproksen), peroralni antibiotiki, antagonisti H_1 receptorjev, antagonisti H_2 receptorjev in benzodiazepini. V teh raziskavah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov sočasne uporabe naštetih zdravil na plazemske koncentracije raloksifena.

V programu kliničnih raziskav je bila sočasna uporaba vaginalnih pripravkov estrogena dovoljena, če je bilo to potrebno zaradi zdravljenja simptomov vaginalne atrofije. V primerjavi s placebom ni bila opažena povečana uporaba pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Optruma.

Raloksifen ni vplival na vezavo varfarina, fenitoina ali tamoksifena *in vitro*.

Raloksifena ne smemo dajati sočasno s holestiraminom (ali drugimi anionskimi izmenjevalnimi smolami), saj ta pomembno zmanjša absorpcijo in enterohepatično cirkulacijo raloksifena.

Sočasno jemanje ampicilina zmanjša najvišje koncentracije raloksifena. Ker pa to ne vpliva na celotni obseg absorpcije in ne na hitrost izločanja raloksifena iz telesa, lahko raloksifen uporabljamo hkrati z ampicilinom.

Raloksifen zmerno poveča koncentracije globulinov, na katere se vežejo hormoni, vključno z globulini, na katere se vežejo steroidni spolni hormoni, globulini, na katere se veže tiroksin, in globulini za vezavo kortikosteroidov, kar povzroči ustrezno povečanje skupne koncentracije hormonov. Te spremembe pa ne vplivajo na koncentracije prostih hormonov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Optruma je namenjeno le za zdravljenje žensk po menopavzi.

Zdravila Optruma ne smejo jemati ženske v rodni dobi. Raloksifen lahko povzroči poškodbe ploda, če ga damo noseči ženski. Če ženska to zdravilo pomotoma vzame med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo je treba obvestiti o možni nevarnosti za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se raloksifen/presnovki raloksifena izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti, zato njegove klinične uporabe pri doječih materah ne priporočamo. Zdravilo Optruma lahko vpliva na dojenčkov razvoj.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raloksifen nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Klinično najpomembnejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri postmenopavzalnih ženskah, ki so se zdravile z zdravilom Optruma, so bili venski tromboembolični dogodki (glejte poglavje 4.4), ki so se pojavili pri manj kot 1 % zdravljenih bolnicah.

b) Tabelarični pregled neželenih učinkov

Spodnja tabela prikazuje neželene učinke in pogostnosti, ki so jih opazili v študijah zdravljenja in preprečevanja, v katerih je sodelovalo več kot 13.000 postmenopavzalnih žensk, vključno z neželenimi učinki iz poročil v obdobju trženja. Zdravljenje v teh študijah je trajalo od 6 do 60 mesecev. Večina neželenih učinkov običajno ni zahtevala prekinitve terapije.

Pogostnosti za poročila v obdobju trženja so bile preračunane iz placebo nadzorovanih kliničnih preskušanj (v katera je bilo vključenih 15234 bolnic, 7601 jih je prejemale 60 mg raloksifena in 7633 jih je prejemale placebo) pri postmenopavzalnih ženskah z osteoporozo, ugotovljeno koronarno boleznijo srca (CHD) ali s povečanim tveganjem za CHD, brez primerjave s pogostnostmi neželenih učinkov v placebo skupini.

V populaciji, pri kateri so raloksifen uporabljali za preventivo, so zdravljenje zaradi kateregakoli od neželenih učinkov prekinili pri 10,7 % od 581 bolnic, zdravljenih z zdravilom Optruma, in pri 11,1 % od 584 bolnic, ki so prejemale placebo. V populaciji, pri kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje, so zdravljenje zaradi kateregakoli od kliničnih neželenih dogodkov prekinili pri 12,8 % od 2557 bolnic, zdravljenih z zdravilom Optruma, in pri 11,1 % od 2576 bolnic, ki so prejemale placebo.

Za klasifikacijo neželenih učinkov smo uporabili naslednji dogovor: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Občasni:</i> trombocitopenija ^a
Bolezni živčevja <i>Pogosti:</i> glavobol, vključno z migreno ^a <i>Občasni:</i> smrtne kapi
Žilne bolezni <i>Zelo pogosti:</i> vazodilatacija (navali vročine) <i>Občasni:</i> venski tromboembolični zapleti, vključno z globoko vensko trombozo, pljučnimi embolijami, trombozo mrežničnih ven, tromboflebitis povrhnjih ven, arterijske tromboembolične reakcije ^a
Bolezni prebavil <i>Zelo pogosti:</i> gastrointestinalni simptomi ^a , kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija
Bolezni kože in podkožja <i>Pogosti:</i> izpuščaj ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Pogosti:</i> krči v nogah
Motnje reprodukcije in dojk <i>Pogosti:</i> blagi simptomi v dojkah ^a , kot so bolečina, povečanje in občutljivost za dotik
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Zelo pogosti:</i> sindrom gripe <i>Pogosti:</i> periferni edem
Preiskave <i>Zelo pogosti:</i> zvišan krvni tlak ^a

^a Neželeni učinki so vključeni na podlagi izkušenj v obdobju trženja.

c) Opis izbranih neželenih učinkov

V primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo, je bila pogostnost pojavov vazodilatacije (navali vročine) zmerno povečana pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Optruma (pri kliničnih preskušanjih za preventivo osteoporoze, trajanje menopavze 2 do 8 let – 24,3 % pri zdravilu Optruma in 18,2 % pri placebo; pri kliničnih raziskavah za zdravljenje osteoporoze, povprečna starost 66 let – 10,6 % pri zdravilu Optruma in 7,1 % pri placebo). Ta neželeni učinek je bil najpogostejši v prvih 6 mesecih zdravljenja in se je kasneje le redko pojavil prvič.

V študiji 10101 postmenopavzalnih žensk z dokazano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke (RUTH), je bila pojavnost vazodilatacije (navalov vročine) pri bolnicah zdravljenih z raloksifenom 7,8 % in 4,7 % pri bolnicah, ki so jemale placebo.

V vseh kliničnih preskušanjih raloksifena pri osteoporozi, nadzorovanih s placebom, so se venski tromboembolični zapleti, vključno s trombozo globokih ven, pljučnimi embolijami in trombozo retinalnih ven, pojavljali v približno 0,8 % ali 3,22 primerih na 1.000 bolniških let. Pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Optruma, je bilo v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, ugotovljeno relativno tveganje 1,60 (CI 0,95, 2,71). Tveganje za pojav tromboemboličnih zapletov je bilo največje v prvih štirih mesecih terapije. Tromboflebitis povrhnjih ven se je pojavljal s pogostnostjo, manjšo od 1 %.

V študiji RUTH so se venski tromboembolični zapleti pojavljali v približno 2,0 % ali 3,88 primerih na 1.000 bolniških let v skupini raloksifena in 1,4 % ali 2,70 primerih na 1.000 bolniških let v skupini placebo. Razmerje tveganja za vse venske tromboembolične zaplete v študiji RUTH je bilo HR = 1,44, (1,66 – 1,95). Pojavnost površinskega venskega tromboflebitisa je bila 1 % v skupini raloksifena in 0,6 % v skupini placebo.

V študiji RUTH raloksifen ni imel vpliva na pogostnost kapi, v primerjavi s placebom. Vendar je bilo pri ženskah, ki so dobivale raloksifen, več smrti zaradi kapi. Pogostnost smrtnosti zaradi kapi je bila 2,2 na 1000 žensk na leto za raloksifen proti 1,5 na 1000 žensk na leto za placebo (glejte poglavje 4.4). Med povprečnim spremljanjem 5,6 let je 59 (1,2 %) žensk, ki so se zdravile z raloksifenom in 39 (0,8 %) žensk, ki so se zdravile s placebom, umrlo zaradi kapi.

Naslednji opaženi neželeni učinek so bili krči v nogah (5,5 % pri zdravlilu Optruma in 1,9 % pri placebo v skupini, v kateri so raloksifen uporabljali za preventivo, ter 9,2 % pri zdravlilu Optruma in 6,0 % pri placebo v skupini, v kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje). V študiji RUTH so opažali krče v nogah pri 12,1 % bolnic zdravljenih z raloksifenom in 8,3 % bolnic, ki so jemale placebo.

O sindromu gripe so poročali pri 16,2 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Optruma, in pri 14,0 % bolnic, ki so jemale placebo.

Opažena je bila še ena sprememba, katere pojavnost ni bila statistično značilna ($p > 0,05$), bila pa je v precejšnji meri odvisna od odmerka zdravila. To je bil periferni edem, ki se je v skupini, pri kateri so raloksifen uporabljali za preventivo, pojavljal z incidenco 3,1 % za zdravilo Optruma in 1,9 % za placebo ter v skupini, pri kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje, z incidenco 7,1 % za zdravilo Optruma in 6,1 % za placebo.

V študiji RUTH se je periferni edem pojavljal pri 14,1 % bolnic zdravljenih z raloksifenom in 11,7 % bolnic, ki so jemale placebo, kar je bilo statistično značilno.

Med zdravljenjem z raloksifenom v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah raloksifena pri osteoporozi so opažali tudi rahlo znižanje (6-10 %) števila trombocitov.

Poročali so tudi o redkih primerih zmernega zvišanja AST in/ali ALT, v katerih ni bilo mogoče izključiti vzročne povezave z raloksifenom. Podobno pogostnost zvišanja so opazili tudi pri bolnicah, ki so prejemale placebo.

V študiji (RUTH) postmenopavzalnih žensk z dokazano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke se je pojavil dodatni neželeni učinek, holelitiaza pri 3,3 % bolnic zdravljenih z raloksifenom in 2,6 % bolnic, ki so jemale placebo. Stopnje holecistomije za raloksifen (2,3 %) niso bile statistično značilno drugačne od placeba (2,0 %).

Zdravilo Optruma ($n = 317$) so v nekaterih kliničnih preskušanjih primerjali s kontinuirano kombinirano ($n = 110$) hormonsko nadomestno terapijo (HRT – hormone replacement therapy) ali s ciklično HRT ($n = 205$). Incidenca simptomov, povezanih z dojkami in krvavitvijo iz maternice, pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, je bila značilno manjša kot pri ženskah, ki so bile zdravljene s katero od obeh oblik HRT.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V nekaterih kliničnih študijah so dajali dnevne odmerke do 600 mg v času 8 tednov in 120 mg v času 3 let. Med temi kliničnimi študijami niso poročali o prevelikem odmerjanju raloksifena.

Pri odraslih bolnikih, ki so vzeli več kot 120 mg raloksifena naenkrat, so poročali o simptomih krčev in omotice.

V naključnem prevelikem odmerjanju pri otrocih, mlajših od 2 let, so poročali o maksimalnem odmerku 180 mg. Simptomi naključnega prevelikega odmerjanja pri otrocih so vključevali ataksijo, omotico, bruhanje, izpuščaj, drisko, tresenje in rdečico ter zvišanje alkalne fosfataze.

Največji preveliki odmerek je bil približno 1,5 grama. O smrtnih primerih, povezanih s prevelikim odmerjanjem, niso poročali.

Specifičnega antidota za raloksifenijev klorid ne poznamo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni modulatorji estrogenskega receptorja, oznaka ATC: G03XC01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Kot selektivni modulator estrogenskega receptorja (SERM) deluje raloksifen bodisi kot selektivni agonist bodisi kot antagonist na tkiva, ki se odzivajo na estrogen. Kot agonist deluje na kosti in delno na presnovo holesterola (znižanje vrednosti skupnega holesterola in LDL holesterola), a ne v hipotalamusu ali v tkivih maternice ali dojke.

Podobno kot velja za učinke estrogena, raloksifen biološko deluje preko vezave z veliko afiniteto na estrogenske receptorje ter regulacije genske ekspresije. Vezava na estrogenske receptorje povzroči različno ekspresijo več estrogensko reguliranih genov v različnih tkivih. Podatki kažejo, da lahko estrogenski receptor regulira gensko ekspresijo po vsaj dveh različnih poteh, ki sta specifični za ligand, tkivo in/ali gen.

a) *Vplivi na okostje*

Zmanjšanje razpoložljivosti estrogena, ki nastopi ob menopavzi, povzroči znatno povečanje resorpcije kosti, izgubo kostne mase in povečanje nevarnosti za zlome kosti. Izguba kostne mase je še posebej hitra v prvih 10 letih po menopavzi, ko proces kompenzacijskega povečanja tvorbe kostnega tkiva ne zadostuje, da bi nadomestil izgubo kostnega tkiva zaradi resorpcije. Drugi dejavniki tveganja, ki lahko vodijo do nastanka osteoporoze, so tudi zgodnja menopavza, osteopenija (najmanj 1 SD pod maksimalno kostno maso), šibkejša telesna konstitucija, bela ali azijska rasa ter osteoporoza v družini. Nadomestne terapije na splošno zavrejo prekomerno resorpcijo kostnega tkiva. Pri ženskah po menopavzi, ki imajo osteoporozo, zdravilo Optruma zmanjša incidenco zlomov vretenc, ohrani kostno maso in poveča mineralno kostno gostoto (BMD – bone mineral density).

Glede na našete dejavnike tveganja je preventiva osteoporoze z zdravilom Optruma indicirana v obdobju desetih let po nastopu menopavze pri tistih ženskah, ki imajo vrednosti BMD za hrbtenico za 1,0 do 2,5 SD nižje od srednje vrednosti zdrave mlade populacije, upoštevajoč, da obstaja pri teh ženskah veliko tveganje za zlome kosti zaradi osteoporoze skozi vso nadaljnjo življenjsko dobo. Podobno velja, da je zdravilo Optruma indicirano za zdravljenje osteoporoze ali ugotovljene osteoporoze pri ženskah, ki imajo vrednosti BMD za hrbtenico za 2,5 SD nižje od srednje vrednosti zdrave mlade populacije in/ali imajo zlome vretenc, ne glede na vrednosti BMD.

i) Incidenca zlomov: V raziskavi pri 7.705 ženskah po menopavzi s srednjo starostjo 66 let in z osteoporozo je 3-letno zdravljenje z zdravilom Optruma zmanjšalo incidenco zlomov vretenc za 47 % (relativno tveganje (RR) 0,53 pri 95 % intervalu zaupanja (CI) 0,35–0,79; $p < 0,001$), pri ženskah z osteoporozo in obstoječim zlomom pa je bila incidenca zlomov vretenc zmanjšana za 31 % (RR 0,69 pri 95 % CI 0,56–0,86; $p < 0,001$). Da bi preprečili enega ali več zlomov vretenc, bi bilo treba z zdravilom Optruma zdraviti petinštirideset žensk z osteoporozo ali 15 žensk z osteoporozo in obstoječim zlomom 3 leta. Štiriletno zdravljenje z zdravilom Optruma je pri bolnicah z osteoporozo zmanjšalo incidenco zlomov vretenc za 46 % (RR 0,54 pri 95 % CI 0,38–0,75), pri bolnicah z osteoporozo in obstoječim zlomom pa je incidenca zmanjšana za 32 % (RR 0,68 pri 95 % CI 0,56–0,83). Samo v četrtem letu zdravljenja je prejetje zdravila Optruma znižalo tveganje za nov zlom vretenca za 39 % (RR 0,61 pri 95 % CI 0,43–0,88). Vpliva na nevretenčne zlome niso dokazali. Od četrtega do osmega leta zdravljenja so bolnicam dovolili sočasno jemanje difosfonatov, kalcitonina in fluoridov in vse bolnice iz te raziskave so jemale dodatke kalcija in vitamina D.

V študiji RUTH so kot sekundarni cilj zbirali podatke o celotnih kliničnih zlomih. Zdravilo Optruma je zmanjšalo incidenco kliničnih zlomov vretenc za 35 % v primerjavi s placebom (HR 0,65, CI 0,47–0,89). Ti rezultati so morda bili presenetljivi glede na osnovne razlike v BMD in zlome vretenc. V incidenci novih nevretenčnih zlomov ni bilo razlik med zdravljenimi skupinami. Med celotnim trajanjem študije je bila dovoljena sočasna uporaba drugih zdravil, ki učinkujejo na kosti.

ii) Mineralna kostna gostota (BMD): Učinkovitost zdravljenja z zdravilom Optruma enkrat dnevno so ugotavljali pri ženskah po menopavzi, starih do 60 let, z maternico ali brez nje, in sicer med 2-letnim zdravljenjem s tem zdravilom. Ženske so bile v menopavzi 2 do 8 let. V treh kliničnih preskušanjih je sodelovalo 1.764 žensk po menopavzi, ki so bile zdravljene z zdravilom Optruma in dodatki kalcija ali s placebom in dodatki kalcija. V enem od teh preskušanj so imele ženske pred zdravljenjem tudi opravljeno kirurško odstranitev maternice. Zdravilo Optruma je povzročilo značilno povečanje kostne gostote v kolku in hrbtenici, pa tudi značilno povečanje celotne kostne mineralne mase v telesu v primerjavi s placebom. Na splošno je šlo za 2-odstotno povečanje BMD v primerjavi s placebom. Podobno povečanje BMD so ugotovili pri zdravljeni populaciji, ki je prejela zdravilo Optruma do 7 let. V preskušanjih preventive osteoporoze z zdravilom Optruma so bili odstotki preiskovank, pri katerih so ugotovili povečanje ali zmanjšanje BMD med terapijo z raloksifenom, naslednji: za hrbtenico so pri 37 % preiskovank ugotovili zmanjšanje in pri 63 % povečanje BMD; za celoten kolk so pri 29 % ugotovili zmanjšanje in pri 71 % povečanje BMD.

iii) Kinetika kalcija: Zdravilo Optruma in estrogen imata podoben vpliv na prestrukturiranje kostnega tkiva in presnovo kalcija. Uporaba zdravila Optruma je bila povezana z zmanjšano resorpcijo kostnega tkiva in s srednjim pozitivnim premikom ravnotežja kalcija za 60 mg na dan, kar je bilo predvsem posledica zmanjšane izgube kalcija z urinom.

iv) Histomorfometrija (kakovost kosti): V raziskavi, v kateri so zdravilo Optruma primerjali z estrogenom, so ugotavljali, da je pri obeh zdravilih kostno tkivo zdravljenih bolnic histološko normalno in da ni nobenih znakov defektov v mineralizaciji kosti, kostnega spleta ali fibroze kostnega mozga.

Raloksifen zmanjša resorpcijo kosti. Ta učinek na kosti se kaže v obliki znižanja koncentracije indikatorjev kostne presnove v serumu in urinu, zmanjšanja resorpcije kosti, ugotovljenega na podlagi raziskav kinetike radiološko označenega kalcija, povečanja BMD in v obliki zmanjšanja incidence zlomov.

b) Vplivi na presnovo lipidov in srčnožilno tveganje

Klinične raziskave so pokazale, da dnevni odmerek zdravila Optruma 60 mg značilno zniža vrednosti skupnega holesterola (3 do 6 %) in LDL holesterola (4 do 10 %). To znižanje je bilo največje pri ženskah z najvišjimi začetnimi vrednostmi holesterola. Koncentracije HDL holesterola in trigliceridov se niso značilno spremenile. Po 3 letih terapije z zdravilom Optruma je znižana vrednost fibrinogena (6,71 %). V študiji zdravljenja osteoporoze je bila pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Optruma, uvedba hipolipemične terapije potrebna pri značilno manjšem številu v primerjavi s placebom.

Osemletno zdravljenje z zdravilom Optruma pri bolnicah, vključenih v študijo zdravljenja osteoporoze, ni značilno vplivalo na tveganje za srčnožilne dogodke. Podobno v študiji RUTH raloksifen v primerjavi s placebom ni vplival na incidenco miokardnega infarkta, hospitalizacije akutnega koronarnega sindroma, kapi ali celokupno smrtnost, vključno s celokupno kardiovaskularno smrtnostjo (za povečanje tveganja smrtnosti kapi glejte poglavje 4.4).

Relativno tveganje za venske tromboembolične zaplete, ki so jih ugotovili med zdravljenjem z raloksifenom, je bilo RR 1,60 (CI 0,95, 2,71) v primerjavi s placebom, in RR 1,0 (95 % CI 0,3–6,2) v primerjavi z estrogensko ali hormonsko nadomestno terapijo. Tveganje za tromboembolične zaplete je bilo največje v prvih štirih mesecih terapije.

c) *Vplivi na endometrijo in medenično dno*

V kliničnih preskušanjih zdravilo Optruma ni stimuliralo postmenopavzalnega materničnega endometrija. V primerjavi s placebom uporaba raloksifena ni pokazala povezave s krvavim izcedkom, krvavitvami ali hiperplazijo endometrija. Proučili so rezultate skoraj 3.000 transvaginalnih ultrazvočnih preiskav pri 831 ženskah iz vseh skupin odmerjanja. Pri ženskah, zdravljenih z raloksifenom, ves čas ni bilo razlike v debelini endometrija v primerjavi z debelino endometrija pri tistih, ki so prejemale placebo. Pri 1,9 % od 211 žensk, ki so jih zdravili z raloksifenom v odmerku 60 mg na dan, so po 3 letih zdravljenja ugotovili najmanj 5-milimetrsko povečanje debeline endometrija, kar so ugotavljali s transvaginalnim ultrazvokom, v primerjavi z 1,8 % od 219 žensk, ki so prejemale placebo. Glede incidence krvavitve iz maternice v poročilih ni bilo razlik med skupino, ki je jemala raloksifen, in tisto, ki je prejemala placebo.

Biopsija endometrija po šestih mesecih terapije z zdravilom Optruma v odmerku 60 mg na dan je pri vseh bolnicah pokazala neproliferativni endometrij. Poleg tega v raziskavi z 2,5-kratnim priporočenim dnevnim odmerkom zdravila Optruma ni bilo nobenih znakov proliferacije endometrija in niso ugotovili povečanja prostornine maternice.

V raziskavi zdravljenja osteoporoze so v obdobju vseh 4 let enkrat na leto ugotavljali debelino endometrija v podskupini opazovane populacije (1.644 bolnic). Meritve debeline endometrija pri ženskah, ki so bile zdravljene z zdravilom Optruma, se po 4 letih terapije niso razlikovale od začetnih vrednosti. Tudi ni bilo razlike med ženskami, zdravljenimi z zdravilom Optruma, in tistimi, ki so prejemale placebo, kar zadeva incidenco vaginalne krvavitve (krvavega izcedka) ali izcedka iz nožnice. V skupini, zdravljeni z zdravilom Optruma, je manj žensk potrebovalo kirurški poseg zaradi prolapsa maternice kot v skupini, ki je prejemala placebo. Podatki o varnosti po 3 letih zdravljenja z raloksifenom kažejo, da slednje ne poveča pojavnosti popuščanja medeničnega dna in operacijskih posegov na medeničnem dnu.

Po 4 letih raloksifen ni povečal tveganja za nastanek raka endometrija ali raka jajčnikov. Pri ženskah po menopavzi, ki so se 4 leta zdravile z raloksifenom, so poročali o benignih polipih endometrija pri 0,9 % bolnic v primerjavi z 0,3 % bolnic, ki so prejemale placebo.

d) *Vplivi na tkivo dojk*

Zdravilo Optruma ne stimulira tkiva dojk. V vseh s placebom nadzorovanih preskušanjih vpliva zdravljenja z zdravilom Optruma ni bilo mogoče razlikovati od vpliva placeba, kar zadeva pogostnost in stopnjo simptomov v zvezi z dojkami (brez nabrekanja, občutljivosti in bolečin v dojkah).

V več kot 4 letih preskušanja zdravljenja osteoporoze, ki je vključevalo 7.705 bolnic, je zdravljenje z zdravilom Optruma v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za vse vrste raka dojke za 62 % (RR 0,38 pri 95 % CI 0,21–0,69), tveganje za invazivni rak dojke za 71 % (RR 0,29 pri 95 % CI 0,13–0,58) ter tveganje za invazivni rak dojke, pozitiven za estrogenske receptorje (ER), za 79 % (RR 0,21 pri 95 % CI 0,07–0,50). Zdravilo Optruma ne vpliva na tveganje za ER negativne vrste raka dojke. Ta opažanja podpirajo sklep, da raloksifen sam po sebi ne deluje kot agonist estrogena v tkivu dojke.

e) *Vplivi na kognitivno funkcijo*

Opazili niso nobenih neželenih učinkov na kognitivno funkcijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se raloksifen absorbira hitro. Absorbira se približno 60 % peroralnega odmerka. Raloksifen je podvržen obsežni predsistemiški glukuronidaciji. Njegova absolutna biološka uporabnost je 2 %. Čas, potreben, da raloksifen doseže povprečne vrednosti maksimalne plazemske koncentracije in biološke uporabnosti, je odvisen od sistemske interkonverzije ter enterohepatične cirkulacije raloksifena in njegovih glukuronidnih presnovkov.

Porazdelitev

Raloksifen se v veliki meri porazdeli po telesu. Njegov volumen porazdelitve ni odvisen od odmerka. Raloksifen se močno veže na plazemske beljakovine (98–99 %).

Biotransformacija

Raloksifen se že pri prvem prehodu skozi jetra v veliki meri presnovi v glukuronidne konjugate: raloksifen-4'-glukuronid, raloksifen-6-glukuronid in raloksifen-6,4'-diglukuronid. Našli niso nobenih drugih metabolitov. Količina samega raloksifena je manjša od 1 % celotnega seštevka koncentracij raloksifena in njegovih glukuronidnih presnovkov. Koncentracija raloksifena se vzdržuje z enterohepatično cirkulacijo, zato je njegov plazemski razpolovni čas 27,7 ure.

Rezultati meritev po dajanju enega samega peroralnega odmerka raloksifena napovedujejo farmakokinetiko več odmerkov. Povečevanje odmerkov raloksifena povzroči nekaj manj kot sorazmerno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC).

Izločanje

Večji del odmerka raloksifena in njegovih glukuronidnih presnovkov se izloči v roku 5 dni in jih najdemo predvsem v blatu, manj kot 6 % pa se jih izloči z urinom.

Posebne skupine bolnic

Ledvična insuficienca – Manj kot 6 % celotnega odmerka se izloči z urinom. V populacijski farmakokinetični raziskavi je 47 % znižanje očistka kreatinina, prilagojenega telesni masi brez maščevja, povzročilo 17 % znižanje očistka raloksifena in 15 % znižanje očistka konjugatov raloksifena.

Jetrna insuficienca – Farmakokinetiko enkratnega odmerka raloksifena pri bolnicah s cirozo in blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu) so primerjali s farmakokinetiko enega odmerka raloksifena pri zdravih preiskovankah. Plazemske koncentracije raloksifena so bile približno 2,5-krat višje kot plazemske koncentracije pri preiskovankah iz kontrolne skupine in so bile v korelaciji s koncentracijami bilirubina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 2-letni raziskavi kancerogenosti zdravila na podganah so pri samicah, ki so prejemale visoke odmerke (279 mg/kg/dan), ugotovili povečanje pogostnosti pojava tumorjev ovarijskih foliklov. Sistemski izpostavljenost raloksifenu (AUC) v tej skupini preiskovanih podgan je bila približno 400-krat večja od vrednosti za ženske po menopavzi, ki dobi odmerek 60 mg. V 21-mesečni raziskavi kancerogenosti na miših so ugotavljali povečano incidenco tumorjev testisa, ki so izvirali iz intersticijskih celic, adenomov prostate in adenokarcinomov pri samcih, ki so prejemali odmerke 41 ali 210 mg/kg, ter leiomioblastoma prostate pri samcih, ki so prejemali odmerke 210 mg/kg. Pri mišjih samicah je povečana incidenca ovarijskih tumorjev pri tistih živalih, ki so prejele 9 do 242 mg/kg (0,3- do 32-kratne AUC za človeka), vključevala tako benigne kot maligne tumorje, ki so izvirali iz granulozne ali tekalne plasti celic ovarijskih foliklov, ter benigne tumorje epiteljskega izvora. Glodavske samice, ki so bile vključene v

te raziskave, so zdravilo prejemale v rodni dobi, ko so njihovi ovariji še delovali in so se močno odzivali na stimulacijo s hormoni. V nasprotju z močno odzivnimi ovariji v tem glodavskem modelu pa je človeški (t. j. ženski) ovarij po menopavzi sorazmerno neodziven na stimulacijo s spolnimi hormoni.

Z nobenim od velikega števila uporabljenih testnih sistemov niso ugotavljali genotoksičnih učinkov raloksifena.

Reprodukivni in razvojni učinki, ki so jih opazili pri živalih, so v skladu z znanim farmakološkim profilom raloksifena. Pri odmerkih od 0,1 do 10 mg/kg/dan pri podganjih samicah je raloksifen povzročil motnje ovarijskega ciklusa med zdravljenjem, ne pa zakasnitve plodnega parjenja po prenehanju zdravljenja. Povzročil je le mejno zmanjšanje števila mladičev in podaljšanje gestacije ter spremenil mejna razvojna obdobja v času neonatalnega razvoja. Če so raloksifen dali v času pred implantacijo, je zakasnil implantacijo embrija, povzročil motnje pri implantaciji in posledično podaljšano gestacijo ter zmanjšanje števila mladičev, vendar pa razvoj mladičev do odstavitve ni bil moten. Raziskave teratogenih učinkov so opravili na kuncih in podganah. Pri kuncih so opazili splave, majhno pogostnost defektov ventrikularnega septuma ($\geq 0,1$ mg/kg) in hidrocefalijo (≥ 10 mg/kg). Pri podganah so se pojavili zastoj razvoja ploda, valovita rebra in ledvične ciste (≥ 1 mg/kg).

Raloksifen deluje na podganji uterus kot močan antiestrogen in je preprečil rast od estrogena odvisnih tumorjev dojke pri podganah in miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon
polisorbat 80
laktoza
laktoza monohidrat
krospovidon
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

titanov dioksid (E171)
polisorbat 80
hipromeloza
makrogol 400
karnauba vosek

Črnilo:

šelak
propilenglikol
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Optruma so pakirane v pretisne omote PVC/PE/PCTFE ali v stekleničke iz polietilena visoke gostote. Škatle s pretisnimi omoti vsebujejo po 14, 28 ali 84 tablet. Stekleničke vsebujejo po 100 tablet.

V vseh državah na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 5. avgust 1998
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 11. avgust 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD. mesec LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA STEKLENIČKI, ŠKATLA STEKLENIČKE:****1. IME ZDRAVILA**

OPTRUMA 60 mg filmsko obložene tablete
raloksifenjev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg raloksifenijevega klorida, kar ustreza 56 mg raloksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/074/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Optruma

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PRETISNIM OMOTOM S FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI:****1. IME ZDRAVILA**

OPTRUMA 60 mg filmsko obložene tablete
raloksifenjev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg raloksifenijevega klorida, kar ustreza 56 mg raloksifena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/074/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/98/074/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/98/074/003 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številk}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Optruma

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
PRETISNI OMOT (VSE VELIKOSTI PAKIRANJ PRETISNIH OMOTOV):

1. IME ZDRAVILA

OPTRUMA 60 mg filmsko obložene tablete
raloksifenijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Optruma 60 mg filmsko obložene tablete raloksifenijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Optruma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Optruma
3. Kako jemati zdravilo Optruma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Optruma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Optruma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Optruma vsebuje učinkovino raloksifenijev klorid.

Zdravilo Optruma se uporablja za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze pri ženskah po menopavzi. Pri ženskah s postmenopavzalno osteoporozo zdravilo Optruma zmanjša tveganje za zlome vretenc. Raziskave niso dokazale zmanjšanja tveganja za zlom kolka.

Kako zdravilo Optruma deluje

Zdravilo Optruma sodi v skupino nehormonskih zdravil, imenovano selektivni modulatorji estrogenskega receptorja. Ko pri ženski nastopi menopavza, upade koncentracija ženskega spolnega hormona estrogena. Po menopavzi zdravilo Optruma posnema nekatere koristne učinke estrogena.

Osteoporoza je bolezen, zaradi katere se zmanjša gostota kosti in te postanejo krhke. Še posebej pogosta je pri ženskah po menopavzi. Četudi morda sprva ni nobenih simptomov, se zaradi osteoporoze poveča verjetnost zlomov kosti, še posebej v hrbtenici, kolku in zapestju, lahko pa povzroči tudi bolečine v hrbtu, zmanjšanje telesne višine in upognjenost hrbta.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo

Ne jemljite zdravila Optruma:

- Če vas trenutno zdravijo zaradi krvnih strdkov ali so vas v preteklosti zdravili zaradi krvnih strdkov v nogah (tromboza globokih ven), v pljučih (pljučna embolija) ali v očeh (tromboza retinalnih ven).
- Če ste alergični (preobčutljivi) na raloksifen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če je še vedno možnost, da lahko zanosite, saj zdravilo Optruma lahko poškoduje vašega nerojenega otroka.
- Če imate bolezen jeter (jetrne bolezni so na primer ciroza, blaga okvara jeter ali holestatska zlatenica).

- Če imate hude težave z ledvicami.
- Če imate kakršnokoli nerazložljivo krvavitev iz nožnice. V tem primeru vas mora pregledati vaš zdravnik.
- Če imate aktivni rak maternice, saj pri ženskah s to boleznijo ni zadostnih izkušenj z uporabo zdravila Optruma.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Optruma se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

- Če ste dalj časa nepokretni, denimo uporabljate invalidski voziček, ste bili sprejeti v bolnišnico ali ležite v postelji pri okrevanju po operaciji ali zaradi nepričakovane bolezni, saj lahko to pri vas poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov (tromboza globokih ven, pljučna embolija ali tromboza retinalnih ven).
- Če ste že imeli cerebrovaskularni dogodek (npr. kap) ali če vam je vaš zdravnik povedal, da imate visoko tveganje za tak dogodek.
- Če imate bolezen jeter.
- Če imate raka dojke, ker ni zadosti izkušenj z uporabo zdravila Optruma pri ženskah s to boleznijo.
- Če prejimate peroralno estrogensko terapijo.

Malo verjetno je, da bi zdravilo Optruma povzročilo krvavitev iz nožnice, zato je vsaka krvavitev iz nožnice v času jemanja zdravila Optruma nepričakovana in morate prositi svojega zdravnika, naj vas pregleda.

Zdravilo Optruma ne zdravi postmenopavzalnih simptomov, kakor so navali vročine.

Zdravilo Optruma znižuje vrednost celokupnega holesterola in LDL ('slabega') holesterola. Na splošno ne vpliva na trigliceride ali HDL ('dobri') holesterol. Če ste v preteklosti že jemali estrogene in ob tem imeli močno zvišane vrednosti trigliceridov, se pred jemanjem zdravila Optruma pogovorite s svojim zdravnikom.

Zdravilo Optruma vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate laktoze, ki je vrsta sladkorja, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Optruma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Če jemljete zdravila za srce, ki vsebujejo digitalis, ali antikoagulate za redčenje krvi, kakor je npr. varfarin, vam bo vaš zdravnik morda moral prilagoditi odmerek teh zdravil.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljeteolestiramin, ki se uporablja predvsem kot zdravilo za zniževanje koncentracij lipidov v krvi, saj zdravilo Optruma v tem primeru morda ne bo delovalo dovolj dobro.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Optruma je namenjeno le ženskam po menopavzi in je ne smejo jemati ženske, ki bi še lahko zanosile. Zdravilo Optruma lahko poškoduje vašega nerojenega otroka.

Ne jemljite zdravila Optruma, če dojite, saj lahko zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Optruma nima učinkov ali ima zanemarljive učinke na vožnjo ali upravljanje s stroji.

3. Kako jemati zdravilo Optruma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajen odmerek zdravila je ena tableta na dan. Ni pomembno, ob katerem času jo vzamete, vendar vam bo jemanje vsak dan ob istem času pomagalo, da se spomnite, da morate vzeti zdravilo. Tableto lahko vzamete s hrano ali brez.

Tablete so namenjene peroralni uporabi.

Tableto pogoltnite celo. Če želite, jo lahko popijete s tekočino. Pred jemanjem tableto ne lomite ali drobite. Prelomljena ali zdrobljena tableta je lahko neprijetnega okusa in obstaja možnost, da ne boste prejeli pravega odmerka.

Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo naj bi jemali zdravilo Optruma. Morda vam bo tudi svetoval, da jemljite dodatke kalcija in vitamina D.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Optruma, kot bi smeli

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste vzeli večji odmerek zdravila Optruma, kot bi smeli, se pri vas lahko pojavijo krči v nogah ali omotica.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Optruma

Vzemite tableto takoj, ko se spomnite, in potem nadaljujte enako kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Optruma

Predhodno se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pomembno je, da nadaljujete z jemanjem zdravila Optruma toliko časa kot vam je predpisal vaš zdravnik. Zdravilo Optruma lahko zdravi in preprečuje osteoporozo samo, če nadaljujete z jemanjem tablet.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Optruma neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah. Neželeni učinki, ki so jih opažali pri zdravlilu Optruma, so bili večinoma blagi.

Najpogostejši neželeni učinki (prizadanejo več kot 1 bolnico od 10 bolnic) so:

- Navali vročine (vazodilacija)
- Sindrom gripe
- Gastrointestinalni simptomi kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina v trebuhu in razdražen želodec
- Zvišan krvni tlak

Pogosti neželeni učinki (prizadanejo 1 do 10 bolnic od 100 bolnic) so:

- Glavobol vključno z migreno
- Krči v nogah
- Otekanje dlani, stopal in nog (periferni edem)
- Žolčni kamni
- Izpuščaj
- Blagi simptomi dojk kot so bolečina, povečanje in občutljivost

Občasni neželeni učinki (prizadanejo 1 do 10 bolnic od 1.000 bolnic) so:

- Povečano tveganje krvnih strdkov v nogah (globoka venska tromboza)
- Povečano tveganje krvnih strdkov v pljučih (pljučna embolija)
- Povečano tveganje krvnih strdkov v očeh (tromboza retinalnih ven)
- Koža okrog ven je rdeča in boleča (tromboflebitis povrhnjih ven)
- Krvni strdek v arteriji (na primer kap), vključno s povečanim tveganjem za smrt zaradi kapi
- Zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi

V redkih primerih se lahko med zdravljenjem z zdravilom Optruma zvišajo koncentracije jetrnih encimov v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Optruma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini. Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Optruma

- Učinkovina je raloksifenijev klorid. Vsaka tableta vsebuje 60 mg raloksifenijevega klorida, kar ustreza 56 mg raloksifena.
- Pomožne snovi so:

Jedro tablete: povidon, polisorbat 80, laktoza, laktoza monohidrat, krosipovidon, magnezijev stearat.
Obloga tablete: titanov dioksid (E171), polisorbat 80, hipromeloza, makrogol 400, karnauba vosek.
Črnilo: šelak, propilenglikol, indigotin (E132).

Izgled zdravila Optruma in vsebina pakiranja

Optruma so bele, ovalne, filmsko obložene tablete, ki so označene s številko 4165. Pakirane so v pretisnih omotih ali plastičnih stekleničkah. Škatle s pretisnimi omoti vsebujejo po 14, 28 ali 84 tablet. Stekleničke vsebujejo po 100 tablet. V vseh državah na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 Pārštāvniecība 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu>