

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Raloksifen Teva 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.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do belkaste, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno številko 60 na eni strani in vtisnjeno črko N na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Raloksifen je indiciran 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 raloksifen 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 tveganja in koristi za srčnožilna obolenja (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena tableta na dan. Zaradi narave tega bolezenskega procesa je raloksifen namenjen za dolgotrajno uporabo.

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.

Bolniki z okvaro ledvic:

Raloksifen se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je potrebna previdnost.

Bolniki z okvaro jeter:

Raloksifen se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija:

Zdravilo Raloksifen Teva se ne sme uporabljati pri otrocih katere koli starosti. Uporaba zdravila Raloksifen Teva ni primerna pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tableto se lahko vzame ob katerem koli času dneva, ne glede na obroke.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravilo se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi.

Aktivni venski tromboembolični zapleti (VTE) 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.

Raloksifena ne bi smeli uporabljati pri bolnicah, ki kažejo znake ali 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 kakršne koli etiologije, je treba upoštevati razmerje med koristnostjo jemanja zdravila in tveganjem, ki ga jemanje zdravila povzroča. Raloksifen je treba prenehati jemati pri kateri koli 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 ženskah po menopavzi 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 možganske kapi. Vendar je bilo pri ženskah, ki so dobivale raloksifen, več smrti zaradi možganske kapi. Incidenca smrtnosti zaradi možganske kapi je bila 1,5 na 1000 žensk na leto za placebo proti 2,2 na 1000 žensk na leto za raloksifen. To ugotovitev je potrebno upoštevati pri predpisovanju raloksifena postmenopavzalnim ženskam z anamnezo možganske kapi ali drugih značilnih dejavnikov tveganja za možgansko kap, kot so na primer tranzitorna ishemična ataka ali atrijska fibrilacija.

Ni nobenih dokazov o proliferaciji endometrija. Vsakršna krvavitev iz maternice med terapijo z raloksifenom 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 jetno 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. Dokler varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah z jetno insuficienco ne bosta bolje raziskani, ne priporočamo uporabe raloksifena pri tej vrsti bolnic. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati vrednosti serumskih koncentracij celokupnega bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ALT in AST, če pri bolnici ugotovimo povišane 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 raloksifena pri bolnicah z rakom dojke ni. Tako ni podatkov o sočasnem zdravljenju z raloksifenom in drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ali napredovalega raka dojke. Raloksifen 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.

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

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 raloksifenom uvedemo pri bolnicah, ki so že na kumarinski antikoagulantni terapiji.

Raloksifen ne vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona, ki ga bolnici damo v enkratnem 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 acetilsalicilna kislina, ibuprofen in naproksen), peroralni antibiotiki, antagonisti H1 receptorjev, antagonisti H2 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 raloksifenom.

In vitro, raloksifen ni vplival na vezavo varfarina, fenitoina ali tamoksifena.

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 (SHBG), globulini, na katere se veže tiroksin (TBG), in globulini za vezavo kortikosteroidov (CBG), kar povzroči ustrezno povečanje skupne koncentracije hormonov. Te spremembe pa ne vplivajo na koncentracije prostih hormonov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raloksifen je namenjen le za zdravljenje žensk po menopavzi.

Raloksifena 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 izloča v materino mleko, zato njegove klinične uporabe pri doječih materah ne priporočamo. Raloksifen 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 ali 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 Raloksifen Teva, so bili venski tromboembolični dogodki (glejte poglavje 4.4), ki so se pojavili pri manj kot 1 % zdravljenih bolnicah.

b. Tabelarni 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 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj (v katera je bilo vključenih 15.234 bolnic, 7.601 jih je prejelo 60 mg raloksifena in 7.633 jih je prejelo placebo) pri postmenopavzalnih ženskah z osteoporozo, z 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 katere koli od neželenih učinkov prekinili pri 10,7 % od 581 bolnic, zdravljenih z raloksifenom, in pri 11,1 % od 584 bolnic, ki so prejemale placebo. V populaciji, pri kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje, so zdravljenje zaradi katerega koli od kliničnih neželenih dogodkov prekinili pri 12,8 % od 2.557 bolnic, zdravljenih z raloksifenom, in pri 11,1 % od 2.576 bolnic, ki so prejemale placebo.

Za klasifikacijo neželenih učinkov smo uporabili naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Občasni:</i> trombocitopenija ^a
Bolezni živčevja <i>Pogosti:</i> glavobol, vključno z migreno ^a <i>Občasni:</i> možganske kapi s smrtnim izidom
Žilne bolezni <i>Zelo pogosti:</i> vazodilatacija (vročinski oblivi) <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> izpuščaji ^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, 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 (vročinskih oblivov) zmerno povečana pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom (pri kliničnih preskušanjih za preventivo osteoporoze, trajanje menopavze 2 do 8 let – 24,3 % pri raloksifenu in 18,2 % pri placebo; pri kliničnih raziskavah za zdravljenje osteoporoze, povprečna starost 66 let – 10,6 % pri raloksifenu 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 10.101 postmenopavzalnih žensk z dokazano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke (RUTH), je bila pojavnost vazodilatacije (vročinskih oblivov) 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 bolnic-let. Pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, 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 bolnic-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 možganske kapi, v primerjavi s placebom. Vendar je bilo pri ženskah, ki so dobivale raloksifen, več smrti zaradi možganske kapi. Pogostnost smrtnosti zaradi možganske 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 možganske kapi.

Naslednji opaženi neželeni učinek so bili krči v nogah (5,5 % pri raloksifenu in 1,9 % pri placebu v skupini, v kateri so raloksifen uporabljali za preventivo, ter 9,2 % pri raloksifenu in 6,0 % pri placebu 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 raloksifenom, 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 raloksifen in 1,9 % za placebo ter v skupini, pri kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje, z incidenco 7,1 % za raloksifen 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 %).

Raloksifen ($n = 317$) so v nekaterih kliničnih preskušanjih primerjali s kontinuirano kombinirano ($n = 110$) hormonsko nadomestno terapijo (HRT) 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 **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. V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja raloksifena.

Pri odraslih bolnicah, ki so vzele 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 povišanje alkalne fosfataze.

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

Specifičnega antidota za raloksifenjev 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 ali 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. Novejši 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, raloksifen 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 raloksifenom 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 raloksifen indiciran 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 raloksifenom 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 raloksifenom zdraviti petinštirideset žensk z osteoporozo ali 15 žensk z osteoporozo in obstoječim zlomom 3 leta. Štiriletno zdravljenje z raloksifenom 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 raloksifena 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. Raloksifen je zmanjšal 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 raloksifenom 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 raloksifenom in dodatki kalcija ali s placebom in dodatki kalcija. V enem od teh preskušanj so imele ženske pred zdravljenjem tudi opravljeno kirurško odstranitev maternice. Raloksifen je povzročil 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 raloksifen do 7 let. V preskušanjih preventive osteoporoze 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: Raloksifen in estrogen imata podoben vpliv na prestrukturiranje kostnega tkiva in presnovo kalcija. Uporaba raloksifena 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 raloksifen 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 60 mg raloksifena 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 raloksifenom je znižana vrednost fibrinogena (6,71 %). V študiji zdravljenja osteoporoze je bila pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom uvedba hipolipemične terapije potrebna pri značilno manjšem številu v primerjavi s placebom

Osemletno zdravljenje z raloksifenom 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, možganske kapi ali celokupno smrtnost, vključno s celokupno kardiovaskularno smrtnostjo (za povečanje tveganja smrtne 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 endometrij in medenično dno

V kliničnih preskušanjih raloksifen ni stimuliral 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 raloksifenom v odmerku 60 mg na dan je pri vseh bolnicah pokazala neproliferativni endometrij. Poleg tega v raziskavi z 2,5-kratnim priporočenim dnevnim odmerkom raloksifena 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 raloksifenom, se po 4 letih terapije niso razlikovale od začetnih vrednosti. Tudi ni bilo razlike med ženskami, zdravljenimi z raloksifenom, in tistimi, ki so prejemale placebo, kar zadeva incidenco vaginalne krvavitve (krvavega izcedka) ali izcedka iz nožnice. V skupini, zdravljeni z raloksifenom, 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

Raloksifen ne stimulira tkiva dojk. V vseh s placebom nadzorovanih preskušanjih vpliva zdravljenja z raloksifenom 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 (vključenih 7.705 bolnic) je zdravljenje z raloksifenom 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). Raloksifen ne vpliva na tveganje za ER negativne vrste raka dojke. Ta opažanja podpirajo sklepe, 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. Predsistemska glukuronidacija je obsežna. 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 ovarijskega tipa, ki so izvirali iz granulozne ali tekalne plasti celic ovarijskih foliklov. Sistemska 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:

predgelirani škrob (koruzni)
magnezijev stearat
povidon (K30)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza (silificirana)

Filmska obloga tablete:

polidekstroza (E1200)
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni neprepustni PVC/PVdC - aluminijasti pretisni omoti. Velikosti pakiranj s po 14, 28 in 84 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/627/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 29.04.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 06 februar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

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)**

PSURi za zdravilo Raloksifen Teva morajo biti predloženi v skladu s časovnim razporedom za predložitev PSURov za referenčno zdravilo.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Raloksifen Teva 60 mg filmsko obložene tablete
raloksifenijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/10/627/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/627/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/627/003 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Raloksifen Teva 60 mg

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
--

1. IME ZDRAVILA

Raloksifen Teva 60 mg filmsko obložene tablete
raloksifenijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Raloksifen Teva 60 mg filmsko obložene tablete raloksifenijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberete 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 Raloksifen Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Raloksifen Teva
3. Kako jemati zdravilo Raloksifen Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Raloksifen Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Raloksifen Teva in za kaj ga uporabljamo

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

Kako deluje zdravilo Raloksifen Teva

Raloksifen Teva sodi v skupino nehormonskih zdravil, imenovano selektivni modulatorji estrogenskega receptorja (SERM). Ko pri ženski nastopi menopavza, upade koncentracija ženskega spolnega hormona estrogena. Po menopavzi zdravilo Raloksifen Teva 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. Če tudi 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 Raloksifen Teva

Ne jemljite zdravila Raloksifen Teva

- Če ste alergični na raloksifen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če je še vedno možnost, da lahko zanosite, saj zdravilo Raloksifen Teva lahko poškoduje vašega nerojenega otroka.
- Če vas trenutno zdravijo zaradi krvnih strdkov ali so vas v preteklosti zdravili zaradi teh motenj (tromboza globokih ven, pljučna embolija ali tromboza mrežničnih ven).
- Če imate bolezen jeter (jetrne bolezni so na primer ciroza, blaga okvara jeter ali holestatska zlatenica).
- Če imate kakršno koli 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 Raloksifen Teva.
- Če imate hude težave ledvicami.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Raloksifen Teva se posvetujte z zdravnikom ali 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.
- Če prejimate peroralno estrogensko terapijo.
- Če imate raka dojke, ker ni zadosti izkušenj z uporabo zdravila Raloksifen Teva pri ženskah s to boleznijo.
- Če ste že imeli cerebrovaskularni dogodek (npr. možgansko kap) ali če vam je vaš zdravnik povedal, da imate visoko tveganje za tak dogodek.
- Če imate težave z jetri, saj ni dovolj izkušenj z bolniki z jetrnimi boleznimi. Če imate težave z jetri, zdravnik pa vam kljub temu priporoča zdravljenje, boste med zdravljenjem utegnili imeti dodatne krvne preiskave.

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

Zdravilo Raloksifen Teva ne zdravi postmenopavzalnih simptomov, kot so vročinski oblivi.

Zdravilo Raloksifen Teva 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 povišane vrednosti trigliceridov, se pred jemanjem zdravila Raloksifen Teva pogovorite s svojim zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Raloksifen Teva

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

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

Obvestite zdravnika, če jemljete holestiramin, ki se uporablja predvsem kot zdravilo za zniževanje koncentracij lipidov v krvi.

Nosečnost in dojenje

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

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

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako jemati zdravilo Raloksifen Teva

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

Priporočen odmerek je ena tableta na dan. Ni pomembno, ob katerem času dneva 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.

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo naj bi jemali zdravilo Raloksifen Teva. Morda vam bo tudi svetoval, da jemljite dodatke kalcija in vitamina D.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Raloksifen Teva, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Raloksifen Teva

Vzemite eno 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 Raloksifen Teva

Predhodno se posvetujte z zdravnikom.
Pomembno je, da nadaljujete z jemanjem zdravila Raloksifen Teva toliko časa kot vam je predpisal zdravnik.
Zdravilo Raloksifen Teva lahko zdravi in preprečuje osteoporozo samo, če nadaljujete z jemanjem tablet.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki so jih opažali pri zdravilu Raloksifen Teva, so bili večinoma blagi.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- vročinski oblivi (vazodilatacija)
- sindrom gripe
- simptomi v prebavilih, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina v trebuhu in razdražen želodec
- zvišan krvni tlak

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- 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 (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- 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)
- rdeča in boleča koža v okolici vene (površinski venski tromboflebitis)
- krvni strdek v arteriji (na primer možganska kap, vključno s povečanim tveganjem za smrt zaradi možganske kapi)
- zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi

V redkih primerih se lahko med zdravljenjem z zdravilo Raloksifen Teva zvišajo koncentracije jetrnih encimov v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, 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 Raloksifen Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Raloksifen Teva

- Zdravilna učinkovina je raloksifenijev klorid. Vsaka tableta vsebuje 60 mg raloksifenijevega klorida, kar ustreza 56 mg raloksifena.
- Druge sestavine so:
Jedro tablete: predgelirani škrob (koruzni), magnezijev stearat, povidon (K30), brezvodni koloidni silicijev dioksid in mikrokristalna celuloza (silificirana).
Filmska obloga tablete: polidekstroza (E1200), titanov dioksid (E171), hipromeloza (E464) in makrogol 4000.

Izgled zdravila Raloksifen Teva in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne tablete z vtisnjeno številko 60 na eni strani in črko N na drugi strani tablete.

Zdravilo Raloksifen Teva 60 mg je na voljo v velikostih pakiranj s po 14, 28 in 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Izdelovalci:

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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