

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RALOXIA 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.

Pomožna snov: ena tableta vsebuje 123,02mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, ovalne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »RX9F«, na eni strani, in oznako »60« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Raloksifen je indiciran za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze pri ženskah v pomenopavzi. Raziskave so pokazale značilno zmanjšanje incidence zlomov vretenc, ne pa tudi kolka.

Ko se zdravnik pri posamezni ženski v pomenopavzi odloča med zdravilom RALOXIA ali drugimi oblikami zdravljenja, vključno z estrogeni, mora upoštevati simptome menopavze in učinke zdravila na tkivo maternice in dojke ter pretehtati koristi in tveganja za kardiovaskularne bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočen odmerek je ena tableta na dan, zaužita peroralno, ki jo bolnica lahko vzame ob kateremkoli času dneva, ne glede na obroke. Pri starejših bolnicah ni treba prilagajati odmerka. Zaradi narave tega bolezenskega procesa je raloksifen namenjen dolgotrajni uporabi.

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

Uporaba pri ledvični okvari

Raloksifena se ne sme uporabljati pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnicah z zmerno in blago ledvično okvaro je treba raloksifen uporabljati previdno.

Uporaba pri jetrni okvari

Raloksifena se ne sme uporabljati pri bolnicah z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi.

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

Jetrna okvara, vključno s holestazo.

Huda ledvična okvara.

Nepojasnjene krvavitve iz maternice.

Zdravilo RALOXIA se ne sme uporabljati pri bolnicah z znaki ali simptomi raka endometrija, saj varnost zdravila pri tej skupini bolnic še ni bila dovolj raziskana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Jemanje raloksifena je povezano s povečanim tveganjem za venske trombembolične zaplete, ki je primerljivo s tveganjem, o katerem so poročali pri uporabi trenutno predpisovane hormonske nadomestne terapije. Pri bolnicah, pri katerih obstaja tveganje za pojav venskih trombemboličnih dogodkov kakršnegakoli izvora, je treba upoštevati razmerje med koristjo jemanja zdravila in tveganjem, ki ga jemanje zdravila povzroča. Zdravilo RALOXIA je treba prenehati jemati pri katerikoli bolezni ali stanju, zaradi katerega je treba bolnico za dlje časa imobilizirati. Ob taki bolezni je treba zdravljenje prekiniti čim prej oz. 3 dni pred imobilizacijo. Zdravljenje se sme ponovno začeti šele, ko bolnica popolnoma okreva in je spet v celoti mobilna.

V študiji pri ženskah v pomenopavzi z dokumentirano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke raloksifen v primerjavi s placebom ni vplival na incidenco miokardnega infarkta, hospitalizacije zaradi akutnega koronarnega sindroma, celotne smrtnosti, vključno s skupno smrtnostjo zaradi kardiovaskularnih bolezni, ali možganske kapi. Vendar je bila pri ženskah, ki so prejemale raloksifen, umrljivost zaradi možganske kapi večja. Incidenca umrljivosti zaradi možganske kapi je bila pri placebu 1,5 na 1.000 žensk na leto, pri raloksifenu pa 2,2 na 1.000 žensk na leto. To ugotovitev je treba upoštevati pri predpisovanju raloksifena ženskam v pomenopavzi z anamnezo možganske kapi ali drugih pomembnih dejavnikov tveganja za možgansko kap, kot je prehodni ishemični napad ali atrijska fibrilacija.

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

Raloksifen se presnavlja predvsem v jetrih. Ko so bolnicam s cirozo in z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici) dali en odmerek raloksifena, so izmerili plazemske koncentracije raloksifena, ki so bile približno 2,5-krat večje od tistih, ki so jih ugotovili pri preiskovankah iz kontrolne skupine. Povečanje je bilo v korelaciji s koncentracijami skupnega bilirubina. Dokler varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah z jetrno insuficienco ne bosta dodatno ocenjeni, uporaba raloksifena pri tej populaciji bolnic ni priporočljiva. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati vrednosti serumskih koncentracij skupnega bilirubina, gama-glutamil transferaze, alkalne fosfataze, ALT in AST, če pri bolnici ugotovimo povišane vrednosti.

Omejeni klinični podatki kažejo, da je pri bolnicah, ki so že imele hipertrigliceridemijo, povzročeno s peroralnimi estrogeni (> 5,6 mmol/l), raloksifen lahko povezan z znatno povečanimi koncentracijami trigliceridov v serumu. Pri teh bolnicah je treba pri jemanju raloksifena spremljati vrednosti trigliceridov v serumu.

Varnosti raloksifena pri bolnicah z rakom dojke niso zadostno raziskali. Podatkov o sočasnem zdravljenju z raloksifonom in drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ali napredovelega raka dojke, ni. Raloksifen se za zdravljenje in preprečevanje osteoporoze lahko uporablja le po končanem zdravljenju raka dojke in po končani adjuvantni terapiji.

Informacije o varnosti sočasne uporabe raloksifena in sistemskih estrogenov so omejene, zato takšne kombinacije zdravljenja ne priporočamo.

Raloksifen ni učinkovito zdravilo za zmanjševanje vazodilatacije (vročinskih oblivov) ali drugih simptomov menopavze, povezanih s pomanjkanjem estrogena.

Zdravilo Raloxa vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba antacidov, ki vsebujejo kalcijev karbonat ali aluminijev in magnezijev hidroksid, ne vpliva na sistemsko izpostavljenost raloksifenu.

Sočasna uporaba raloksifena in varfarina ne spremeni farmakokinetike nobene izmed teh spojin. Vendar je bilo opaženo zmerno skrajšanje protrombinskega časa. Če bolnico sočasno zdravimo z raloksifenom in varfarinom ali z drugimi kumarinskimi derivati, je treba spremljati protrombinski čas. Vplivi na protrombinski čas se lahko pokažejo šele čez nekaj tednov, če zdravljenje z raloksifenom uvedemo pri bolnicah, ki že prejemajo kumarinsko antikoagulantno zdravljenje.

Raloksifen ne vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona, ki ga bolnica prejme v enkratnem odmerku.

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

Vplive drugih sočasno danih zdravil na plazemske koncentracije raloksifena so ugotavljali v kliničnih preskušanjih preventive in zdravljenja. Zdravila, ki so jih pogosto dajali sočasno, so vključevala: paracetamol, nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen in naproksen), peroralne antibiotike, antagonist receptorjev H_1 , antagonist receptorjev H_2 in benzodiazepine. Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih učinkov sočasne uporabe naštetih zdravil na koncentracije raloksifena v plazmi.

V programu kliničnega preskušanja je bila sočasna uporaba vaginalnih pripravkov estrogena dovoljena, če je bilo to potrebno zaradi zdravljenja simptomov vaginalne atrofije. Povečane uporabe pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, v primerjavi s placebom niso opazili.

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

Raloksifena se ne sme dajati sočasno solestiraminom (ali z 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 celoten obseg absorpcije in ne na hitrost izločanja raloksifena, 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 ne vplivajo na koncentracije prostih hormonov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Raloksifen je namenjen le za zdravljenje žensk po menopavzi.

Raloksifena ženske v rodni dobi ne smejo jemati. 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).

Ni znano, ali se raloksifen izloča v materino mleko, zato njegova klinična uporaba pri doječih materah ni priporočena. Raloksifen lahko vpliva na dojenčkov razvoj.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raloksifen nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

V študijah zdravljenja in preprečevanja osteoporozе, v katerih je sodelovalo več kot 13.000 žensk v pomenopavzi, so beležili vse neželene učinke. Zdravljenje v teh raziskavah je trajalo od 6 do 60 mesecev.

Večina neželenih učinkov običajno ni zahtevala prekinitve zdravljenja.

V populaciji, pri kateri so raloksifen uporabljali za preventivo, so zdravljenje zaradi kateregakoli izmed neželenih učinkov prekinili pri 10,7 % od 581 bolnic, ki so prejemale raloksifen, in pri 11,1 % od 584 bolnic, ki so prejemale placebo. V populaciji, pri kateri so raloksifen uporabljali za zdravljenje, so zdravljenje zaradi kateregakoli izmed kliničnih neželenih dogodkov prekinili pri 12,8 % od 2.557 bolnic, ki so prejemale raloksifen, in pri 11,1 % od 2.576 bolnic, ki so prejemale placebo.

Neželeni učinki, povezani z uporabo raloksifena v kliničnih preskušanjih osteoporoze, so povzeti v tabeli spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Žilne bolezni <i>Zelo pogosti:</i> vazodilatacija (vročinski oblivi) <i>Občasni:</i> venski trombombolični dogodki, vključno z globoko vensko trombozo, s pljučno embolijo in trombozo retinalnih ven; tromboflebitis povrhnjih ven
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Pogosti:</i> krči v nogah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Zelo pogosti:</i> sindrom gripe <i>Pogosti:</i> periferni edem

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 od 2 do 8 let: 24,3 % pri raloksifenu in 18,2 % pri placebo; pri kliničnih preskušanjih 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 pozneje le redko pojavil prvič. V študiji pri 10.101 ženskah v pomenopavzi z dokumentirano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke (RUTH) je bila pogostnost vazodilatacije (vročinskih oblivov) pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, 7,8 %, pri bolnicah, ki so jemale placebo, pa 4,7 %.

V vseh kliničnih preskušanjih raloksifena pri osteoporozi, nadzorovanih s placebom, so se venski trombombolični dogodki, vključno s trombozo globokih ven, pljučnimi embolijami in s trombozo retinalnih ven, pojavljali v približno 0,8 % oz. 3,22 primera na 1.000 bolniških let. Pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, je bilo v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, ugotovljeno relativno tveganje 1,60 (IZ 0,95; 2,71). Tveganje za pojav trombomboličnih dogodkov je bilo največje v prvih štirih mesecih terapije. Pogostnost tromboflebitisa povrhnjih ven je bila manjša od 1 %.

V študiji RUTH so se venski trombombolični dogodki pojavljali v približno 2,0 % oz. 3,88 primera na 1.000 bolniških let v skupini, v kateri so bolnice prejemale raloksifen, in 1,4 % oz. 2,70 primera na 1.000 bolniških let v skupini, v kateri so bolnice prejemale placebo. Razmerje tveganja za vse venske trombombolične dogodke v študiji RUTH je bilo HR = 1,44, (1,06–1,95). V skupini, v kateri so bolnice prejemale raloksifen, je bila pogostnost površinskega venskega tromboflebitisa 1 %, v skupini, v kateri so prejemale placebo, pa 0,6 %.

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

V študiji RUTH so krče v nogah opazili pri 12,1 % bolnic, zdravljenih z raloksifenom, in 8,3 % bolnic, ki so prejemale 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 pogostnost ni bila statistično značilna ($p > 0,05$), bila pa je pomembno 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), ki so jo izvedli pri postmenopavzalnih ženskah z dokumentirano koronarno srčno boleznijo ali s povečanim tveganjem za koronarne dogodke, se je pojavil dodaten neželeni učinek, holelitiaza pri 3,3 % bolnic, ki so prejemale raloksifen, in 2,6 % bolnic, ki so prejemale placebo. Stopnja holecistomije pri raloksifenu (2,3 %) se ni statistično pomembno razlikovala od placeba (2,0 %).

Zdravilo RALOXIA (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 s krvavitvijo iz maternice pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, je bila značilno manjša kot pri ženskah, ki so bile zdravljene s katero izmed obeh oblik HRT.

Med postmarketinškimi izkušnjami so poročali o dogodkih, ki so prikazani v tabeli spodaj. Neželeni učinki so razvrščeni na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Zelo redki:</i> trombocitopenija
Bolezni prebavil <i>Zelo redki:</i> gastrointestinalni simptomi, kot so: navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Redki:</i> periferni edem
Preiskave <i>Zelo redki:</i> povišan krvni tlak
Bolezni živčevja <i>Zelo redki:</i> glavobol, vključno z migreno
Bolezni kože in podkožja <i>Zelo redki:</i> izpuščaji
Motnje reprodukcije in dojk <i>Zelo redki:</i> blagi simptomi v dojkah, kot so: bolečina, povečanje in občutljivost za dotik
Žilne bolezni <i>Redki:</i> venska tromboembolična reakcija <i>Zelo redki:</i> arterijska tromboembolična reakcija

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnice dobro prenašale dnevne odmerke 600 mg, ki so jih prejemale 8 tednov, in 120 mg, ki so jih prejemale 3 leta.

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

Pri naključnem prevelikem odmerjanju pri otrocih, mlajših od 2 let, je bil največji odmerek, o katerem so poročali, 180 mg. Simptomi naključnega prevelikega odmerjanja pri otrocih so vključevali ataksijo, omotico, bruhanje, izpuščaji, drisko, tremor in zardevanje ter povišanje alkalne fosfataze.

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

niso poročali.

Specifičnega antidota za raloksifenjev klorid ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni modulatorji estrogenskega receptorja; oznaka ATC: G03XC01

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

Podobno kot velja za učinke estrogenov, raloksifen biološko deluje preko vezave z veliko afiniteto na estrogenske receptorje in 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 za gen.

a) Učinki na skelet

Zmanjšanje razpoložljivosti estrogenov, 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 za nadomeščanje izgube kostnega tkiva zaradi resorpcije. Drugi dejavniki tveganja, ki lahko povzročijo nastanek osteoporoze, so tudi zgodnja menopavza, osteopenija (najmanj 1 SD pod maksimalno kostno maso), šibkejša telesna konstitucija, bela ali azijska rasa ter osteoporoza v družinski anamnezi. 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).

Na podlagi naštetih dejavnikov tveganja je preventiva osteoporoze z raloksifenom indicirana v obdobju desetih let po nastopu menopavze pri tistih ženskah, ki imajo vrednosti BMD za hrbtenico za 1,0–2,5 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 študiji, izvedeni pri 7.705 ženskah v pomenopavzi s povprečno starostjo 66 let in z osteoporozo, je 3-letno zdravljenje z raloksifenom zmanjšalo incidenco zlomov vretenc za 47 % (relativno tveganje (RR) 0,53, interval zaupanja (IZ) 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, IZ 0,56–0,86; $p < 0,001$). Da bi preprečili enega ali več zlomov vretenc, bi bilo treba z raloksifenom zdraviti 45 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, IZ 0,38–0,75), pri bolnicah z osteoporozo in obstoječim zlomom pa je incidenca zmanjšana za 32 % (RR 0,68, IZ 0,56–0,83). Samo v četrtem letu zdravljenja je uporaba raloksifena zmanjšala tveganje za nov zlom vretenca za 39 % (RR 0,61 pri 95-odstotnem IZ 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, vse bolnice iz te študije pa so jemale dodatke kalcija in vitamina D. V študiji RUTH so kot sekundarni opazovani dogodek zbirali podatke o skupnem številu kliničnih zlomov. Raloksifen je zmanjšal incidenco kliničnih zlomov vretenc za 35 % glede na placebo (HR 0,65, IZ 0,47–0,89). Na te rezultate so morda vplivale razlike v BMD in zlomih vretenc ob izhodišču. 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 na dan 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 od 2 do 8 let. V treh kliničnih preskušanjih je sodelovalo 1.764 žensk po menopavzi, ki so prejemale raloksifen in dodatke kalcija ali placebo in dodatke kalcija. V enem izmed 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 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 prejemale 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, pri 63 % pa povečanje BMD; za celoten kolk so pri 29 % ugotovili zmanjšanje, pri 71 % pa 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 povprečnim pozitivnim premikom ravnotežja kalcija za 60 mg na dan, kar je bilo predvsem posledica zmanjšane izgube kalcija z urinom.
- iv. Histomorfometrija (kakovost kosti). V študiji, v kateri so raloksifen primerjali z estrogenom, je bilo pri obeh zdravilih kostno tkivo zdravljenih bolnic histološko normalno in ni bilo nobenih znakov defektov v mineralizaciji kosti, kostnega spleta ali fibroze kostnega mozga. Raloksifen zmanjša resorpcijo kosti; ta učinek na kosti se kaže v obliki zmanjšanja koncentracije indikatorjev kostne presnove v serumu in urinu, zmanjšanja resorpcije kosti, ugotovljenega na podlagi raziskav kinetike radioaktivno označenega kalcija, povečanja BMD in v obliki zmanjšanja incidence zlomov.

b) Učinki na presnovo lipidov in kardiovaskularno tveganje

Klinična preskušanja so pokazala, da 60 mg dnevni odmerek raloksifena značilno zniža koncentracijo skupnega holesterola (3 do 6 %) in holesterola LDL (4 do 10 %). To znižanje je bilo največje pri ženskah z najvišjimi izhodiščnimi vrednostmi holesterola. Koncentracije holesterola HDL in trigliceridov se niso značilno spremenile. Po 3 letih zdravljenja z raloksifenom se je koncentracija fibrinogena znižala (6,71 %). V študiji zdravljenja osteoporoze je bila pri bolnicah, zdravljenih z raloksifenom, uvedba hipolipemičnega zdravljenja 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 kardiovaskularne dogodke. Podobno v študiji RUTH raloksifen v primerjavi s placebom ni vplival na incidenco miokardnega infarkta, hospitalizacije zaradi akutnega koronarnega sindroma, možganske kapi ali celokupno umrljivost, vključno s skupno kardiovaskularno umrljivostjo (glede povečanega tveganja za smrtno možgansko kap glejte poglavje 4.4).

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

c) Učinki na endometrij in medenično dno

V kliničnih preskušanjih raloksifen ni stimuliral postmenopavzalnega materničnega endometrija. V primerjavi s placebom uporaba raloksifena ni bila povezana z mazanjem (*spotting*), s krvavitvami ali hiperplazijo endometrija. Ocenili so rezultate skoraj 3.000 transvaginalnih ultrazvočnih preiskav pri 831 ženskah iz vseh skupin odmerjanja. Debeline endometrija pri ženskah, zdravljenih z raloksifenom, niso mogli ločiti od debeline endometrija pri ženskah, ki so prejemale placebo. Po 3 letih zdravljenja so pri 1,9 % od 211 žensk, ki so jih zdravili z raloksifenom v odmerku 60 mg na dan, 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. Razlik v incidenci poročenih krvavitev iz maternice med skupino, ki je jemala raloksifen, in tisto, ki je prejemale placebo, ni bilo.

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 dnevним odmerkom raloksifena ni bilo nobenih znakov proliferacije endometrija in niso ugotovili povečanja prostornine maternice. V preskušanju zdravljenja osteoporoze so v obdobju 4 let enkrat na leto ugotavljali debelino endometrija v

podskupini opazovane populacije (1.644 bolnic). Meritve debeline endometrija pri ženskah, ki so prejemale raloksifen, se po 4 letih terapije niso razlikovale od izhodiščnih vrednosti. Med ženskami, ki so prejemale raloksifen, in tistimi, ki so prejemale placebo, ni bilo razlik v incidenci vaginalne krvavitve (mazanja) ali izcedka iz nožnice. V skupini, ki je prejela raloksifen, je manj žensk potrebovalo kirurški poseg zaradi prolapsa maternice kot v skupini, ki je prejela placebo. Podatki o varnosti po 3 letih zdravljenja z raloksifonom kažejo, da to ne poveča pojavnosti popuščenja 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 4 leta prejemale raloksifen, so poročali o benignih polipih endometrija v 0,9 % primerov v primerjavi z 0,3 % primerov pri ženskah, ki so prejemale placebo.

d) Učinki na tkivo dojk

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

V 4 letih preskušanja zdravljenja osteoporoze, v katerem je sodelovalo 7.705 bolnic, je zdravljenje z raloksifonom v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za vse vrste raka dojke za 62 % (RR 0,38, IZ 0,21–0,69), tveganje za invazivni rak dojke za 71 % (RR 0,29, IZ 0,13–0,58) in tveganje za invazivni rak dojke, pozitiven za estrogenske receptorje (ER), za 79 % (RR 0,21, IZ 0,07–0,50). Raloksifen ne vpliva na tveganje za rak dojke, negativen za estrogenske receptorje. Ta opažanja podpirajo sklep, da raloksifen nima intrinzične estrogenske agonistične aktivnosti tkivu dojke.

e) Učinki na kognitivno funkcijo

Opazili niso nobenih neželenih učinkov na kognitivno funkcijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Raloksifen se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absorbira se približno 60 % peroralnega odmerka. Raloksifen je podvržen obsežni predsistemi 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. Volumen porazdelitve ni odvisen od odmerka. Raloksifen se močno veže na beljakovine v plazmi (98–99 %).

Presnova

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 presnovkov. Količina samega raloksifena je manjša od 1 % celotnega seštevka količin 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 enkratnega peroralnega odmerka raloksifena napovedujejo farmakokinetiko večkratnih 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 5 dneh 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 študiji farmakokinetike je 47 % zmanjšanje očistka kreatinina, prilagojenega telesni masi brez maščevja, povzročilo 17 % zmanjšanje očistka raloksifena in 15 % zmanjšanje očistka konjugatov raloksifena.

Jetrna insuficienca:

Farmakokinetiko enkratnega odmerka raloksifena pri bolnicah s cirozo in z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici) so primerjali s farmakokinetiko enkratnega 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 velike odmerke (279 mg/kg/dan), ugotovili povečanje pogostnosti pojava tumorjev ovarija, 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 so prejele 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 iz 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 živalih, ki so prejele od 9 do 242 mg/kg (od 0,3- do 32-kratne AUC za človeka), vključevala benigne in maligne tumorje, ki so izvirali iz granulozne ali tekalne plasti celic ovarijskih foliklov, ter benigne tumorje epiteljskega izvora. Samice glodalcev, 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 ovarij po menopavzi sorazmerno neodziven na stimulacijo s spolnimi hormoni.

Raloksifen ni bil genotoksičen pri nobenem izmed velikega števila uporabljenih testnih sistemov. Učinki na razmnoževanje in razvoj, ki so jih opazili pri živalih, so skladni 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 zapoznitve plodnega parjenja po prenehanju zdravljenja. Povzročil je le majhno zmanjšanje števila mladičev in podaljšanje gestacije ter spremenil časovni potek dogodkov v neonatalnem razvoju. Če so raloksifen dali v času pred implantacijo, je zapoznil implatancijo embrija, povzročil motnje pri implatanciji 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 (> 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 maternico podgan kot močen antiestrogen in je preprečil rast od estrogena odvisnih tumorjev dojke pri podganah in miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E 460)

krospovidon (E 1202)

Povidon K30 (E1201)

brezvodna citronska kislina (E330)

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza (E 464)

makrogol 4000

laktoza monohidrat

titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija in pretisni omot iz PVC/aklarja/aluminija: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 70, 84, 100 ali 120 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1690/11 pakiranje po 7 filmsko obloženih tablet
5363-I-1691/11 pakiranje po 14 filmsko obloženih tablet
5363-I-1692/11 pakiranje po 28 filmsko obloženih tablet
5363-I-1693/11 pakiranje po 56 filmsko obloženih tablet
5363-I-1694/11 pakiranje po 84 filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.02.2011