KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RALİEN 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet, 56 mg Raloksifen serbest baza eşdeğer miktarda 60 mg Raloksifen Hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat	30,0 mg
Laktoz monohidrat	1,5 mg

Tüm yardımcı maddeler için Bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, eliptik film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

RALİEN;

- Postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde,
- Osteoporozlu ve meme kanseri gelişimi için aşağıda tanımlanmış yüksek riskli postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri gelişim riskinin azaltılması amacıyla kullanımında endikedir:

Postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişimi için yüksek risk taşıyan grup:

- Lobuler karsinoma in situ
- Reseptör pozitif (ER ve/veya PR pozitif) duktal karsinoma in situ
- Meme biyopsisi ile atipik duktal hiperplazili olgular
- Birinci derece akrabalarından 1 veya daha fazlasında meme kanseri varlığı
- GAIL modeline göre 5 yılda meme kanseri gelişim riski %1.66 üzerinde olan olgular

Bu özelliklerden en az birine sahiplerse 5 yıl süreyle kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, oral yolla günde bir kez 60 mg'lık RALİEN tabletidir.

Hastalığın doğası nedeniyle RALİEN, uzun süreli bir tedavi olarak planlanmaktadır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanılır.

Tablet günün herhangi bir saatinde, aç ya da tok karnına alınabilir.

Diyetle alımın düşük olduğu kadınlarda genel olarak kalsiyum ve D vitamini desteği önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RALİEN ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (*bkz, Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde RALİEN dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

RALİEN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (*bkz., Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Pediyatrik popülasyon:

RALİEN'in çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı

olanlarda,

- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (*bkz., Bölüm 4.6 Gebelik ve Laktasyon*),
- Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve retinal ven trombozu dahil olmak üzere, aktif ya da geçirilmiş venöz tromboembolik (VTE) olay öyküsü olan hastalarda,
- Kolestaz (safra akımının azalması veya tamamen durması) dahil karaciğer yetmezliği
- hastalarında,
- Ağır böbrek yetmezliği olanlarda,
- Açıklanamayan uterus kanaması olan hastalarda; kontrendikedir.
- Endometrium kanseri belirti ya da semptomları olan hastaların, bu hasta grubuna ait güvenlilik verisi bulunmadığından, bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Venöz tromboembolik olay riski

Raloksifen kullanan hastalardaki venöz tromboembolik olay riski, hormon replasman tedavisi için bildirilen riske benzer şekilde artış gösterir. Hangi etiyolojik gruptan olursa olsun venöz tromboembolik olay riski taşıyan hastalarda risk-yarar oranı dikkate alınmalıdır.

Uzun süreli hareketsizlik

Uzun süreli hareketsizliğe yol açan bozukluk ya da hastalıklarda, raloksifen tedavisi kesilmelidir. Raloksifen tedavisi hastalık durumunda hemen ya da uzun süreli hareketsizliğin başlayacağı düşünülen tarihten 3 gün önce kesilmelidir. Hareketsizliğe yol açan bozukluk iyileşmeden ve hasta tamamen hareketli hale gelmeden tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

Koroner kalp hastalığı/Felç

Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalığı olanlarda ya da koroner olaylar açısından artmış risk altında bulunanlarda, plaseboya kıyasla raloksifen miyokard enfarktüs, akut koroner sendrom nedeniyle hospitalizasyon, toplam

kardiyovasküler mortalite ya da felç dahil genel mortalite insindansını etkilememiştir. Ancak, raloksifen alan kadınlarda felç nedeniyle ölümde artış olmuştur. Felç mortalitesinin insidansı plasebo için yılda 1000 kadında 1.5, raloksifen için ise 1000 kadında 2.2'dir. Felç hikayesi olan veya geçici iskemik atak ya da atriyal fibrilasyon gibi felç ile ilgili önemli risk faktörleri bulunan postmenopozal kadınlara raloksifen reçete edilirken bu bulgu göz önünde bulundurulmalıdır.

Endometrium proliferasyonu

Endometrium proliferasyonu ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. RALİEN tedavisi sırasında herhangi bir uterus kanamasının olması beklenmedik bir olaydır ve bir uzman tarafından tam olarak araştırılmalıdır. Raloksifen tedavisi sırasında uterus kanaması ile ilgili en sık rastlanan iki tanı endometrium atrofisi ve benign endometrium polipleridir. Dört yıl boyunca raloksifen kullanan postmenopozal kadınlarda benign endometrium poliplerinin bildirimleri plaseboya (%0.3) kıyasla %0.9 olmuştur.

Karaciğer bozukluğu

Raloksifen esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Sirozu ve hafif karaciğer yetersizliği olan hastalara (Child-Pugh sınıf A) tek doz raloksifen verildiğinde, raloksifenin plazma konsantrasyonları kontrollere göre 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu artış ile total bilirubin konsantrasyonları arasında korelasyon saptanmıştır. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki güvenlilik ve etkinlik daha kapsamlı olarak değerlendirilene kadar, bu hasta grubunda raloksifen kullanımı önerilmez. Eğer değerlerde artış gözlenirse, serum total bilirubin, gama glutamil transferaz, alkalin fosfataz, ALT ve AST tedavi süresince yakından izlenmelidir.

Hipertrigliseridemi

Sınırlı klinik veriler, oral estrojene bağlı hipertrigliseridemi (>5.6 mmol/L) öyküsü bulunan hastalarda, raloksifen tedavisinin serum trigliserid düzeylerinde belirgin artışla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Böyle bir tıbbi öyküsü olan hastalarda, raloksifen tedavisi sırasında serum trigliserid düzeyleri izlenmelidir.

Meme kanseri

RALİEN'in meme kanseri olan hastalardaki güvenliliği yeterince araştırılmamıştır. Erken ya da ilerlemiş meme kanserinde kullanılan ajanlar ile RALİEN'in birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, RALİEN osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için sadece, meme kanseri tedavisinin adjuvan tedaviler de dahil olmak üzere tamamlanmasından sonra kullanılmalıdır.

Sistemik estrojenler

Raloksifenin sistemik estrojenler ile birlikte kullanımına ilişkin güvenlilik bilgisi sınırlı olduğundan, bu şekilde kullanımı önerilmemektedir.

Raloksifen, vazodilatasyonu (sıcak basması) ya da estrojen eksikliği ile ilişkili menopoza ait diğer semptomları azaltmakta etkili değildir.

Laktoz içeriği

RALİEN laktoz içerir. Bu nedenle galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir herediter problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum içeriği

Her bir film kaplı tablet 1 mmol'den az sodyum içerir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri

Gastrointestinal sistem ilaçları

Eşzamanlı kalsiyum karbonat ya da alüminyum veya magnezyum hidroksit içeren antasit kullanımı, raloksifenin sistemik maruziyetini etkilemez.

Oral antikoagülanlar

Raloksifen ve varfarinin eş zamanlı uygulanması bileşiklerden herhangi birinin farmakokinetiğini değiştirmemektedir. Ancak, protrombin zamanında küçük azalmalar gözlenmiştir ve eğer raloksifen varfarin ya da başka bir kumarin türevi ile birlikte

uygulanırsa protrombin zamanı izlenmelidir. Protrombin zamanı üzerindeki etkiler, halihazırda kumarin antikoagülan tedavisi alan hastalarda RALİEN ile tedaviye başlanmasının ardından birkaç hafta sonra da gelişebilir.

Kortikosteroidler

Raloksifen uygulaması, tek doz olarak uygulanan metilprednizolonun farmakokinetiğini değiştirmez.

Digoksin

Raloksifen digoksinin kararlı durum EAA değerini etkilemez. Digoksinin C_{maks} değeri %5'ten az bir oranda artmıştır.

Birlikte kullanılan diğer ilaçlar

Birlikte kullanılan ilaçların raloksifen plazma konsantrasyonlarına etkisi önleme ve tedavi çalışmalarında değerlendirilmiştir. Sık olarak beraber kullanılan ilaçlar arasında parasetamol, asetilsalisilik asit, ibuprofen ve naproksen gibi non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, oral antibiyotikler, H_1 antagonistler, H_2 antagonistler ve benzodiazepinler yer almaktadır. Birlikte kullanılan ajanların raloksifenin plazma konsantrasyonları üzerinde klinik olarak bir etkisi bulunmamıştır.

Eşzamanlı estrojen kullanımı

Klinik çalışma programında atrofik vajinal semptomların tedavisi için gerektiği takdirde vajinal estrojen preparatlarının kullanımına izin verilmiştir. RALİEN kullanan hastalarda vajinal estrojen preparatlarının kullanımında plasebo kullananlara kıyasla artış gözlenmemiştir.

Raloksifen, *invitro* olarak varfarin, fenitoin ya da tamoksifenin bağlanmasıyla etkileşmemiştir.

Kolestiramin

Kolestiramin raloksifen emilimini ve enterohepatik dolaşımını belirgin ölçüde

azalttığından, raloksifen ile kolestiramin (ya da diğer anyon değiştirici reçinelerle) birlikte kullanılmamalıdır.

Ampisilin ve diğer oral antibiyotikler

Ampisilin ile birlikte uygulandığında, raloksifenin doruk plazma konsantrasyonları azalır. Ancak, raloksifenin genel emilim ve eliminasyonu bu durumdan etkilenmediği için, raloksifen ampisilin ile birlikte uygulanabilir.

Hormonlar

Raloksifen seks steroidine bağlanan globulin (SHBG), tiroksine bağlanan globulin (TBG) ve kortikosteroidlere bağlanan globulin (CBG) dahil olmak üzere, hormonlara bağlanan globulin konsantrasyonlarını orta derecede artırdığından total hormon konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bu değişiklikler, serbest hormon konsantrasyonlarını etkilemez.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi "X"'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RALİEN yalnızca postmenopozal kadınlarda kullanılmalıdır.

RALİEN, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır. RALİEN gebe bir kadına uygulanması durumunda fetal zarara neden olabilir. Gebelik sırasında yanlışlık sonucu RALİEN alındığında ya da ilacın kullanımı sırasında gebe kalındığında, hasta fetus üzerindeki olası zararlı etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı RALİEN gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Raloksifenin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle klinik kullanımı

emziren kadınlarda önerilememektedir. RALİEN bebeğin gelişimini etkileyebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler

RALİEN'in, araç ya da makine kullanma yeteneği üzerinde, bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen Etkiler

13,000'in üzerinde postmenopozal kadının katıldığı osteoporozun tedavisi ve önlenmesi çalışmalarındaki tüm istenmeyen etkiler kaydedilmiştir. Bu çalışmalardaki tedavi süresi 6 ila 60 ay arasında değişmiştir. İstenmeyen reaksiyonların büyük çoğunluğu tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Önleme popülasyonunda, RALİEN ile tedavi edilen 581 hastanın %10.7'sinde, plasebo verilen 584 hastanın %11.1'inde herhangi bir istenmeyen etki nedeniyle tedaviye son verilmiştir. Tedavi popülasyonunda RALİEN ile tedavi edilen 2.557 hastanın %12.8'inde, plasebo verilen 2.576 hastanın %11.1'inde herhangi bir klinik advers deneyim nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Osteoporoz klinik çalışmalarında raloksifen kullanımı ile ilişkili bulunan istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Sıklık oranı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); Yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); Yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila <1/100); Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1,000); Çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vasküler hastalıklar	
Çok yaygın	: Vazodilatasyon (sıcak basması)
Yaygın olmayan	: Derin ven trombozu, pulmoner emboli, retinal ven trombozu dahil olmak üzere venöz tromboembolik olaylar, Yüzeysel ven tromboflebiti
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	
Yaygın	: Bacak krampları
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	: Grip sendromu
Yaygın	: Periferal ödem

Plasebo kullanan hastalar ile kıyaslandığı zaman RALİEN kullanan hastalarda vazodilatasyon (sıcak basması) görülmesi orta düzeyde artmıştır. (2-8 yıldır postmenopozda olanlarda, osteoporoz önleme çalışmalarında RALİEN ile %24.3, plasebo ile %18.2; ortalama 66 yaş olan osteoporoz tedavi çalışmalarında RALİEN için %10.6, plasebo için %7.1). Bu istenmeyen reaksiyon tedavinin ilk 6 ayında sık olarak bildirilmiş ve tekrardan nadiren meydana gelmiştir.

Koroner kalp hastalığı saptanmış ya da koroner olay riski artmış durumdaki 10101 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada (RUTH), vazodilatasyonun (sıcak basması) ortaya çıkma oranı raloksifen ile tedavi edilen hastalarda %7.8, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %4.7 olarak bulunmuştur.

Plasebo kontrollü klinik çalışmaların tümünde derin ven trombozu, pulmoner emboli, retinal ven trombozu dahil olmak üzere venöz tromboembolik olaylar %0.8 oranında ya da 1000 hasta yılında yaklaşık olarak 3.22 vakada görülmüştür. RALİEN kullanan hastalarda plaseboya kıyasla 1.60'lık (CI 0.95, 2.71) rölatif risk gözlenmiştir.

Tromboembolik olay riski tedavinin ilk 4 ayında en yüksekti. Yüzeysel ven tromboflebiti %1'den daha az sıklıkta görülmüştür.

RUTH çalışmasında, venöz tromboembolik olaylar raloksifen grubunda yaklaşık %2.0 oranında (veya 1000 hasta-yıl başına 3.88 vaka) görülmüş, plasebo grubunda ise bu oran %1.4 (veya 1000 hasta-yıl başına 2.70 vaka) olarak saptanmıştır. RUTH çalışmasında tüm VTE olaylar için tehlike oranı, HR=1.44, (1.06-1.95) olarak saptanmıştır. Yüzeysel ven tromboflebiti raloksifen grubunda %1 sıklıkta, placebo grubunda ise %0.6 sıklıkta görülmüştür.

Diğer görülen istenmeyen etki bacak krampları idi (önleme grubunda RALİEN için %5.5, plasebo için %1.9 ve tedavi grubunda RALİEN için %9.2, plasebo için % 6.0). RUTH çalışmasında, raloksifen grubunun %12.1'inde, plasebo ile tedavi edilen grubun ise %8.3'ünde bacak krampları gözlenmiştir.

Grip sendromu RALİEN ile tedavi edilen hastaların %16.2'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %14.0'ı tarafından bildirilmiştir.

İstatistiksel olarak önemli olmayan ($p>0.05$) ancak belirgin bir doz eğilimi gösteren bir diğer değişiklik daha görülmüştür. Bu, önleme popülasyonunda RALİEN kullananlarda %3.1, plasebo kullananlarda ise %1.9 oranında, tedavi popülasyonunda RALİEN kullananlarda %7.1, plasebo kullananlarda ise %6.1 oranında oluşan periferal ödemdir. RUTH çalışmasında, raloksifen ile tedavi edilen hastaların %14.1'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %11.7'sinde periferik ödem gözlenmiş; bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır.

Osteoporozlu hastalarda yapılan plasebo kontrollü raloksifen klinik çalışmalarında raloksifen tedavisi boyunca trombosit sayılarında (%6-10) hafif düşüş bildirilmiştir.

AST ve/veya ALT düzeylerinde raloksifen ile nedensellik ilişkisinin göz ardı edilemeyeceği orta derecede yükselmelerin görüldüğü nadir sayıda vaka bildirilmiştir. Benzer düzeyde bir artış plasebo kullanan hastalarda da bildirilmiştir.

Koroner kalp hastalığı saptanmış ya da koroner olay riski artmış durumdaki postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada (RUTH), raloksifen ile tedavi edilen hastaların %3.3'ünde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %2.6'sında ek bir advers reaksiyon olarak safra taşı gözlenmiştir. Raloksifen grubunda gözlenen kolesistektomi oranı (%2.3) ile plasebodaki oran (%2.0) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bazı klinik çalışmalarda RALİEN (n=317) sürekli kombine (n=110) hormon replasman tedavisi (HRT) ile ya da siklik (n=205) HRT karşılaştırılmıştır. Meme ile ilgili semptomların ve uterus kanamalarının sıklığı raloksifen ile tedavi edilen kadınlarda HRT (herhangi bir formu) ile tedavi edilen kadınlara göre belirgin olarak daha düşüktür.

Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen olaylar aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları Çok seyrek: Trombositopeni
Gastrointestinal Hastalıklar Çok seyrek: Bulantı, kusma, karın ağrısı, hazımsızlık gibi gastrointestinal semptomlar
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar Seyrek: Periferik ödem
Araştırmalar Çok seyrek: Kan basıncında artış
Sinir Sistemi Hastalıkları Çok seyrek: Migren de dahil olmak üzere baş ağrısı
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları Çok seyrek: Döküntü
Üreme sistemi ve Meme ile ilgili Hastalıklar Çok seyrek: Ağrı, büyüme ve hassasiyet gibi hafif meme semptomları
Vasküler Hastalıklar Seyrek: Venöz tromboembolik reaksiyon Çok seyrek: Arteriyel tromboembolik reaksiyon

4.9 Doz Aşımı ve Tedavisi

Klinik çalışmalarda, 8 hafta süresince 600 mg'lık ve 3 yıl süresince de 120 mg'lık günlük dozlar iyi tolere edilmiştir.

Bir kerede 120 mg'lık dozdan fazla kullanan yetişkin hastalarda bacak krampları ve baş dönmesi semptomları bildirilmiştir.

2 yaş altındaki çocuklarda kazaen meydana gelen doz aşımı vakalarında, bildirilen maksimum doz 180 mg olmuştur. Çocuklarda kazaen doz aşımı semptomları arasında ataksi, baş dönmesi, kusma, döküntü, ishal, tremor, "flushing" (yüz ve boyun kızarması) ve alkalen fosfatazda yükselme görülmüştür.

En yüksek aşırı doz yaklaşık 1.5 gramdır. Aşırı doz ile ilişkili ölüm vakası bildirilmemiştir.

Raloksifen hidroklorür için spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Estrojen Reseptör Modülatörü (SERM)

ATC kodu: G03XC01

Bir selektif estrojen reseptör modülatörü (SERM) olan raloksifenin, estrojene yanıt veren dokularda selektif agonist ve antagonist aktivitesi bulunmaktadır. Kemik üzerinde ve kısmen kolesterol metabolizması üzerinde agonist olarak etki etmektedir (total ve LDL-kolesterol düzeyinde azalma) ancak hipotalamus, uterus ya da meme dokularında böyle bir etkisi yoktur.

Raloksifenin biyolojik etkileri estrojeninki ile benzer şekilde olup, estrojen reseptörlerine yüksek oranda afinite ile bağlanarak ve gen ekspresyonu regülasyonu şeklindedir. Bu bağlanma, farklı dokularda estrojen tarafından regüle edilen çok sayıdaki gende farklı

düzeyde ekspresyona neden olur. Yeni veriler estrojen reseptörlerinin gen ekspresyonunu liganda, dokuya ve/veya gene spesifik en az 2 farklı yol ile düzenlendiğini göstermektedir.

a) İskelet Etkileri

Menopozda ortaya çıkan estrojen varlığındaki azalma, kemik rezorpsiyonunda, kemik kaybı ve kırık oluşma riskinde belirgin bir artışa yol açar. Kemik oluşumu rezorpsiyonla ortaya çıkan kaybı karşılayacak düzeyde olmazsa, özellikle menopozdan sonraki ilk 10 yılda kemik kaybı hızlı olur. Osteoporoz oluşumuna neden olabilen diğer risk faktörleri erken menopoz; osteopeni (en az 1 SD düşük pik kemik kütlesi); ince vücut yapısı; beyaz ya da Asya etnik orijinli ve ailede osteoporoz öyküsünü içermektedir. Replasman tedavileri genellikle aşırı kemik rezorpsiyonunu tersine çevirmektedir. Osteoporoz bulunan postmenopozal kadınlarda, RALİEN vertebra kırıklarının insidansını azaltır, kemik kütlesini korur ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD) artırır.

Bu risk faktörlerine dayanarak ve yaşam boyu yüksek osteoporotik kırık riski de dikkate alınarak, omur BMD değeri normal genç popülasyondaki ortalama değere göre 1.0 ve 2.5 SD arasında düşük olan kadınlarda menopozdan sonraki 10 yıl içerisinde RALİEN ile osteoporoz önlenmesinde endikedir. Ayrıca RALİEN, osteoporoz tedavisinde, omur BMD değeri normal genç popülasyondaki ortalama değere göre 2.5 SD düşük olan osteoporozlu ve/veya BMD'den bağımsız olarak vertebra kırığı bulunan kadınlarda endikedir.

i) Kırık insidansı: Ortalama yaşları 66 olan ve osteoporozu ya da mevcut bir kırıkla birlikte osteoporozu bulunan 7.705 postmenopozal kadının katıldığı bir çalışmada 3 yıl süreyle yapılan RALİEN tedavisi vertebra kırığı insidansını sırasıyla %47 (RR 0.53, CI 0.35, 0.79; $p<0.001$) ve %31 (RR 0.69, CI 0.56, 0.86; $p<0.001$) azaltmıştır. Osteoporoz bulunan 45 kadın ya da mevcut bir kırıkla birlikte osteoporoz bulunan 15 kadının bir ya da daha fazla vertebra kırığının önlenmesi için 3 yıl RALİEN kullanması gerekmiştir. Osteoporozu olan ya da mevcut bir kırıkla birlikte osteoporoz bulunan hastalarda 4 yıl süreyle RALİEN tedavisi vertebra kırığı insidansını sırasıyla %46 (RR 0.54, CI 0.38,

0.75) ve %32 (RR 0.68, CI 0.56, 0.83) azaltmıştır. Sadece 4. yılda RALİEN yeni vertebra kırığı riskini %39 (RR 0.61, CI 0.43, 0.88) azaltmıştır. Vertebra dışı kırıklar üzerinde herhangi bir etki gösterilmemiştir. 4. yıldan 8.yıla kadar tüm hastaların eşzamanlı olarak bifosfonat, kalsitonin ve florür kullanmalarına izin verilmiştir. Bu çalışmadaki tüm hastalar ek olarak kalsiyum ve D vitamini almışlardır. RUTH çalışmasında, genel klinik kırıklar sekonder son nokta olarak incelenmiştir. RALİEN, klinik vertebra kırığı insidansını plaseboya göre %35 oranında azaltmıştır (HR 0.65, CI 0.47, 0.89). Bu bulgular BMD ve vertebra kırıkları açısından başlangıçta mevcut olan farklılıklardan etkilenmiş olabilir. Tedavi gruplarının vertebra dışı yeni kırık insidansları arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma boyunca kemik üzerinde etkili diğer ilaçların eş zamanlı olarak kullanılmasına izin verilmiştir.

ii) Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD): İki yıllık bir tedavi periyodunda uterusu olan ve olmayan 60 yaşına kadar olan postmenopozal kadınlarda günde bir kezlik RALİEN'in etkinliği kanıtlanmıştır. Kadınlar 2 ila 8 yıldır postmenopozal dönemdedir. Üç çalışma RALİEN ve kalsiyum ya da kalsiyum eklenmiş plasebo ile tedavi edilen 1,764 postmenopozal kadını içermiştir. Bu çalışmalardan birinde kadınlara daha önce histerektomi uygulanmıştı. Plasebo ile karşılaştırıldığında, RALİEN kullananlarda, kalça ve omurdaki kemik yoğunluğunda ve toplam vücut mineral kütlesinde anlamlı artışlar oluşturmuştur. Bu artış genellikle plasebo ile karşılaştırıldığında BMD'de %2'lik bir artış şeklinde olmuştur. 7 yıl boyunca RALİEN almış olan tedavi popülasyonunda BMD'de benzer bir artış görülmüştür. Önleme çalışmalarında, raloksifen tedavisi sırasında BMD'de bir artış ya da azalma yaşayan hastaların yüzdesi şu şekilde olmuştur: omur için %37'de azalma ve %63'de artış; toplam kalça için %29'da azalma ve %71'de artış.

iii) Kalsiyum kinetikleri: RALİEN ve estrojen, kemik yeniden yapılanması ve kalsiyum metabolizmasını benzer şekilde etkilemektedir. RALİEN, öncelikle azalan üriner kalsiyum kayıplarına bağlı olarak kalsiyum dengesinde günde 60 mg'lık bir ortalama pozitif kayma ve azalmış kemik rezorpsiyonuyla ilişkili olmuştur.

iv) Histomorfometri (kemik kalitesi): RALİEN ile estrojenin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki tıbbi ürün ile tedavi edilen hastalardan elde edilen kemikler histolojik olarak normal bulunmuş, mineralizasyon defekti, ağsı kemik ya da kemik iliği fibrozu kanıtı saptanmamıştır.

Raloksifen kemik rezorpsiyonunu azaltır; kemik üzerindeki bu etki, kemik çevrimi belirteçlerinin serum ve idrar düzeylerinde azalma, radyokalsiyum kinetiği çalışmalarına dayanan kemik rezorpsiyonunda azalma ve BMD artışı ve kırık insidansında azalmayla ortaya çıkar.

b) Lipid metabolizması ve kardiyovasküler risk üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalar günde 60 mg'lık RALİEN dozunun total kolesterol (%3 ila %6) ve LDL kolesterolü (%4 ila %10) anlamlı biçimde azalttığını göstermiştir. En büyük düşüşler en yüksek başlangıç kolesterolü düzeyi olan kadınlarda olmuştur. HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. RALİEN ile 3 yıl tedaviden sonra fibrinojen azalmıştır (%6.71). Osteoporoz tedavi çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az RALİEN ile tedavi edilen hastada hipolipidemik tedaviye başlanması gerekli olmuştur.

8 yıllık RALİEN tedavisi, osteoporoz tedavi çalışmasına katılan hastalarda kardiyovasküler olay riskini belirgin biçimde etkilememiştir. Benzer şekilde, RUTH çalışmasında, plasebo ile karşılaştırma yapıldığında raloksifenin miyokard infarktüsü, akut koroner sendrom nedeniyle hospitalizasyon, inme ya da genel kardiyovasküler mortalite dahil olmak üzere genel mortalite insidansını etkilemediği saptanmıştır (ölümcül inme riskindeki artış için bkz. bölüm 4.4).

Raloksifen tedavisi sırasında nispi venöz tromboembolik olay riski plasebo ile karşılaştırıldığında 1.60 (CI 0.95, 2.71) olurken, estrojen ya da hormon replasman tedavisiyle karşılaştırıldığında 1.0 (CI 0.3, 6.2) olmuştur. Tromboembolik olay riski tedavinin ilk dört ayında en yüksek düzeyde olmuştur.

c) Endometriyum ve pelvis tabanı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarda, RALİEN postmenopozal uterus endometriyumunu uyarmamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, raloksifen, lekelenme ya da kanama veya endometriyal hiperplazi ile ilişkili olmamıştır. Tüm doz gruplarındaki 831 kadında yaklaşık 3,000 transvajinal ultrason (TVUs) incelemesi yapılmıştır. Raloksifen ile tedavi edilen kadınlarda her zaman plasebodan ayırt edilemeyen bir endometriyal kalınlık saptanmıştır. 3 yıl tedaviden sonra günde 60 mg raloksifen ile tedavi edilen 211 kadının %1.9'unda transvajinal ultrasonla değerlendirildiği üzere endometriyal kalınlıkta en az 5 mm artış olurken, plasebo alan 219 kadında bu oran %1.8 olmuştur. Uterus kanaması bildirimi insidansı açısından raloksifen ve plasebo grupları arasında fark olmamıştır.

Günde 60 mg RALİEN ile 6 ay tedaviden sonra alınan endometriyal biyopsiler tüm hastalarda proliferatif olmayan endometriyumu ortaya koymuştur. Ayrıca, önerilen günlük RALİEN dozunun 2.5 katıyla yapılan bir çalışmada endometriyal proliferasyon kanıtı görülmemiş, uterus hacminde artış olmamıştır.

Osteoporoz tedavi çalışmasında, bir çalışma popülasyonu alt grubunda (1,644 hasta) 4 yıl süreyle yıllık olarak endometriyal kalınlık değerlendirilmiştir. RALİEN ile tedavi edilen kadınlardaki endometriyal kalınlık ölçümleri 4 yıl tedaviden sonra başlangıçtan farklı olmamıştır. Vajinal kanama (lekelenme) ya da vajinal akıntı insidansları açısından RALİEN ve plasebo ile tedavi edilen kadınlar arasında fark olmamıştır. Plasebo ile tedavi edilen kadınlara kıyasla daha az sayıda RALİEN ile tedavi edilen kadında uterus prolapsusu için cerrahi girişim gerekli olmuştur. 3 yıllık raloksifen tedavisinin ardından elde edilen güvenlilik bilgisi, raloksifen tedavisinin pelvis tabanı gevşemesini ve pelvis tabanı cerrahisini arttırmadığını düşündürmektedir.

4 yıl sonra, raloksifen endometriyal ya da over kanseri riskini artırmamıştır. 4 yıl boyunca raloksifen tedavisi alan postmenopozal kadınların %0.9'unda benign endometriyal polipler bildirilirken, bu oran plasebo alan kadınlarda %0.3 olmuştur.

d) Meme dokusu üzerindeki etkiler

RALİEN meme dokusunu uyarmamaktadır. Tüm plasebo kontrollü çalışmalarda RALİEN, meme semptomlarının (şişmenin olmaması, hassasiyet ve meme ağrısı) sıklığı ve ciddiyeti açısından plasebo ile bir fark oluşturmamıştır.

4 yıllık osteoporoz tedavi çalışması süresince (7705 hastayı kapsayan), RALİEN tedavisi plaseboya kıyasla toplam meme kanseri riskini %62 (RR 0.38; CI 0.21, 0.69), invazif meme kanseri riskini %71 (RR 0.29, CI 0.13, 0.58) ve estrojen reseptörü (ER) pozitif invazif meme kanseri riskini %79 (RR 0.21, CI 0.07, 0.50) oranında azaltmıştır. RALİEN tedavisinin ER negatif meme kanseri riski üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Bu gözlemler raloksifenin meme dokusunda gerçek bir estrojen agonist aktivitesi olmadığını desteklemektedir.

e) Kognitif fonksiyon üzerindeki etkiler

Kognitif fonksiyon üzerinde herhangi bir advers etkisi görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Raloksifen oral uygulamadan sonra hızla emilir. Oral dozun yaklaşık %60'ı emilmektedir. Yaygın presistemik glukuronid konjugasyon söz konusudur. Raloksifenin mutlak biyoyararlanımı %2'dir. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna ve biyoyararlanıma ulaşma süresi raloksifenin ve glukuronid metabolitlerinin sistemik ara-dönüşümüne ve kendisi ile birlikte glukuronid metabolitlerinin enterohepatik sikluslarına bağlıdır.

Dağılım:

Raloksifen vücutta geniş dağılım hacmine sahiptir ve dağılım hacmi doza bağımlı değildir. Raloksifen (%98-99 oranında) plazma proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanır.

Biyotransformasyon:

Raloksifen, glukuronid konjugatlarına yaygın ilk geçiş metabolizmasına uğrar: raloksifen-4'-glukuronid, raloksifen-6-glukuronid ve raloksifen-6,4'-diglukuronid. Başka bir metabolit tespit edilmemiştir. Raloksifen, raloksifen ve glukuronid metabolitlerinin kombine konsantrasyonlarının %1'inden azını kapsamaktadır. Raloksifen seviyeleri, enterohepatik geri dönüşüm ile 27.7 saatlik plazma yarılanma ömrü vererek sağlanmaktadır.

Raloksifenin tek oral dozlarının sonuçları çoklu doz farmakokinetiğini öngörmektedir. Raloksifenin artan dozları plazma zamanı konsantrasyon eğrisinin (EAA) altında kalan alanda orantısal artıştan hafif derecede daha az olarak sonuçlanmaktadır.

Eliminasyon:

Raloksifen dozunun ve glukuronid metabolitlerinin büyük bölümü 5 gün içerisinde esas olarak feçes ile atılır; idrarla atılan kısım %6'dan azdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Raloksifenin tek oral dozlarının sonuçları çoklu doz farmakokinetiğini öngörmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Toplam dozun %6'dan azı idrarla atılır. Bir popülasyon farmakokinetik çalışmasında, yağsız vücut kütlesine göre ayarlanmış kreatinin klerensindeki %47'lik bir azalma raloksifen klerensinde %17'lik, raloksifen konjugatlarının klerensinde %15'lik azalma ile sonuçlanmıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Siroz ve hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh-sınıf A) bulunan hastalarda tek doz raloksifenin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı bireylerdeki değerler ile karşılaştırılmıştır. Plazma raloksifen konsantrasyonları kontrollere göre yaklaşık 2.5 kat daha yüksek bulunmuş ve bilirubin konsantrasyonlarıyla korelasyon göstermiştir.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Sıçanlarda gerçekleştirilen 2 yıl süreli bir karsinojenik etki çalışmasında, yüksek doz (279 mg/kg/gün) raloksifen verilen dişi sıçanların overlerindeki granüloza/teka hücre tümörlerinde artış saptanmıştır. Bu grupta, raloksifenin sistemik EAA'sı postmenopozal kadınlara verilen 60 mg dozun yaklaşık olarak 400 katıydı. Farelerde gerçekleştirilen 21 ay süreli bir çalışmada, 41-210 mg/kg/gün raloksifen verilen erkek farelerdeki testiküler interstisiyel hücre tümörlerinde ve prostatik adenom ve adenokarsinolarında artış saptanmıştır; ayrıca 210 mg/kg/gün raloksifen verilen erkek farelerde prostatik leiomyoblastom insidansı artmıştır. 9-242 mg/kg/gün raloksifen (insanlardaki EAA'nın 0.3-32 katı) verilen dişi farelerde benign ve malign granüloza/teka hücreli tümörler ve epitel kökenli benign tümörler dahil, over tümörlerinde artış gözlenmiştir. Bu çalışmalarda, overleri çalışır durumda bulunan ve hormon uyarısına yüksek yanıt veren dişi kemirgenler üreme siklusu boyunca tedavi edilmiştir. Bu kemirgen modelinde yüksek yanıt veren overlerin tersine, menopoz sonrasındaki insanların overleri reprodüktif hormonal stimülasyona rölatif olarak yanıtsız kalmaktadır.

Raloksifen, yapılan geniş kapsamlı pek çok testte genotoksik etkide bulunmamıştır.

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda gözlenen reprodüktif ve gelişim etkileri, raloksifenin bilinen farmakolojik profiliyle uyumludur. 0.1-10 mg/kg/gün dozlarında dişi sıçanlarda tedavi boyunca raloksifen, estrojen sikluslarını bozmuştur ancak tedavinin sonlanmasından sonra fertil çiftleşmeyi geciktirmemiştir, marjinal olarak yavruların boyutları küçülmüş, gestasyon biraz uzamış ve neonatal gelişim sürecindeki olayların zamanlamasında küçük değişiklikler kaydedilmiştir. İmplantasyon dönemi öncesinde raloksifen verildiğinde embriyo implantasyonu bozulmuş ve gecikmiş, buna bağlı olarak gestasyon süresi uzamış ve yavru boyutları küçülmüştür, ancak sütten kesilmeye kadar olan dönemde yavru gelişiminde herhangi bir bozukluk saptanmamıştır. Teratoloji çalışmaları tavşanlarda ve farelerde gerçekleştirilmiştir. Tavşanlarda düşük yapma ve düşük oranda ventriküler septal bozukluklar (0.1 mg/kg) ve hidrosefali (10 mg/kg) görülmüştür. Sıçanlarda fetal gelişmenin gecikmesi, çıkık kaburga ve böbrek kavitasyonu oluşmuştur (1 mg/kg).

Raloksifen sıçan uterusunda güçlü antiestrojenik etkide bulunmuş ve sıçanlarda ve farelerde estrojene-bağlı meme tümörlerinin büyümesini önlemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet çekirdeği

Sodyum nişasta glikolat

Sitrik asit monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Dibazik kalsiyum fosfat

Poloksamer 407

Magnezyum stearat

Saflaştırılmış su*

Film kaplama

Opadry OY-LS-28908 (II White)**

Etanol % 96*

Saflaştırılmış su*

* Granülasyon ve tablet kaplama işlemlerinde kullanılan çözücüler buharlaştıklarından, bitmiş üründe bulunmazlar.

**Opadry White II OY-LS-28908 içeriği:

Hipromelloz 15cP (E464)

Hipromelloz 3cP (E464)

Hipromelloz 50cP (E464)

Laktoz monohidrat

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG 4000

6.2 Geçimsizlikler

RALİEN 60 mg film kaplı tabletin herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya Yönelik Özel Tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın Niteliği ve İçeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blisterlerde ve karton kutuda 28 tablet bulunur.

6.6 Beşeri Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası ve Diğer Özel Önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

234/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-