

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Optruma 60 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene lattosio (149,40 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, di forma ellittica, stampate con codice '4165'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Optruma è indicato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. Optruma riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali da osteoporosi, ma non quelle femorali.

Nel determinare la scelta di Optruma o di altre terapie, inclusa quella con estrogeni, per una singola donna in post-menopausa, si devono considerare i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterino e mammario, i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno per somministrazione orale, che può essere assunta in qualsiasi momento della giornata e indipendentemente dai pasti. A causa della natura di questa patologia, Optruma è destinato per un impiego a lungo termine.

In genere sono consigliati supplementi di calcio e vitamina D in donne con ridotta assunzione di calcio nella dieta.

Anziani:

Nelle donne anziane non è necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale:

Optruma non deve essere usato nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). Nelle pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato, Optruma deve essere usato con cautela.

Insufficienza epatica:

Optruma non deve essere usato nelle pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica:

Optruma non deve essere usato nei bambini e nelle bambine di ogni età. L'uso di Optruma nella popolazione pediatrica non è appropriato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Non deve essere somministrato a donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

Episodi tromboembolici venosi (VTE) pregressi o in atto, compresi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica.

Insufficienza epatica, compresa la colestasi.

Insufficienza renale grave.

Sanguinamento uterino di natura imprecisata.

Optruma non deve essere usato in pazienti con segni o sintomi di carcinoma dell'endometrio poiché la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è stata adeguatamente studiata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Raloxifene si associa ad un aumentato rischio di episodi tromboembolici venosi che è simile al rischio riscontrato in associazione con terapia ormonale sostitutiva in atto. Nelle pazienti a rischio di eventi tromboembolici venosi di qualsiasi eziologia deve essere valutato il bilancio rischio-beneficio.

Optruma deve essere sospeso in presenza di una qualsiasi malattia o situazione che comporti un prolungato periodo di immobilizzazione. La sospensione deve avvenire non appena possibile in caso di malattia, o tre giorni prima che inizi il periodo di immobilizzazione. La terapia non deve essere ripresa fino a che la causa della sospensione non sia stata risolta e la paziente abbia recuperato la completa mobilità.

In uno studio su donne in post-menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici il raloxifene, rispetto al placebo, non ha influenzato né l'incidenza di infarto del miocardio, né le ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, né la mortalità complessiva, compresa la mortalità totale cardiovascolare, né il numero di ictus cerebrali. Comunque, nelle donne in terapia con raloxifene c'è stato un aumento della mortalità per ictus cerebrale. L'incidenza della mortalità per ictus cerebrale è stata di 2,2 su 1.000 donne per anno con il raloxifene verso 1,5 su 1.000 donne per anno con il placebo (vedere paragrafo 4.8). Questi dati devono essere tenuti in considerazione in caso di prescrizione di raloxifene a donne in post-menopausa con una storia clinica di ictus cerebrale o con altri fattori di rischio significativi per l'ictus cerebrale, come l'attacco ischemico transitorio o la fibrillazione atriale.

Non è stata dimostrata proliferazione endometriale. Qualsiasi sanguinamento uterino che si verificasse in corso di terapia con Optruma è inatteso e deve essere sottoposto a completi accertamenti da parte di uno specialista. Le due diagnosi più frequenti associate al sanguinamento uterino durante il trattamento con raloxifene sono state l'atrofia endometriale ed i polipi endometriali benigni. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che furono trattate con placebo.

Raloxifene viene metabolizzato essenzialmente nel fegato. Dosi singole di raloxifene somministrate a pazienti con cirrosi e con moderata insufficienza epatica (di classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) hanno determinato concentrazioni plasmatiche di raloxifene di circa 2,5 volte superiori ai controlli. L'incremento è correlato con le concentrazioni di bilirubina totale. Pertanto, l'uso di Optruma non è raccomandato nelle pazienti con insufficienza epatica. Durante il trattamento devono

essere attentamente monitorati bilirubinemia totale, gammaglutamiltransferasi, fosfatasi alcalina, alanina transferasi ed aspartato transferasi qualora si riscontrino valori elevati.

Dati clinici limitati suggeriscono che nelle pazienti con episodi precedenti di ipertrigliceridemia (> 5,6 mmol/l) causata dall'assunzione di estrogeni per via orale, il raloxifene può essere associato con un marcato aumento della trigliceridemia. Nelle pazienti con questa anamnesi che assumono raloxifene i valori sierici dei trigliceridi devono essere monitorati.

La sicurezza di Optruma nelle pazienti con carcinoma della mammella non è stata adeguatamente studiata. Non sono disponibili dati sull'impiego contemporaneo di Optruma con agenti usati nel trattamento del carcinoma della mammella in fase precoce od avanzata. Pertanto Optruma deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi soltanto dopo che il trattamento del carcinoma della mammella, inclusa la terapia adiuvante, sia stato completato.

Dal momento che le informazioni sulla sicurezza relativamente alla somministrazione contemporanea di raloxifene ed estrogeni per via sistemica sono limitate, tale uso non è raccomandato.

Optruma non è efficace nel ridurre la vasodilatazione (vampate di calore) od altri sintomi della menopausa associati ad una mancanza di estrogeni.

Optruma contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La co-somministrazione sia di carbonato di calcio che di antiacidi contenenti idrossido di magnesio e alluminio non influenza la biodisponibilità del raloxifene.

La co-somministrazione di raloxifene e warfarin non modifica le rispettive farmacocinetiche. Tuttavia, sono state osservate modeste riduzioni del tempo di protrombina, per cui se il raloxifene viene somministrato insieme al warfarin o ad altri derivati cumarinici, il tempo di protrombina deve essere monitorato. Gli effetti sul tempo di protrombina si possono verificare dopo parecchie settimane se il trattamento con Optruma viene iniziato nelle pazienti che sono già in terapia con anticoagulanti cumarinici.

Raloxifene non ha effetto sulla farmacocinetica del metilprednisolone somministrato in dose singola.

Raloxifene non interferisce con l'area sotto la curva allo stato stazionario della digossina. La concentrazione massima della digossina è aumentata meno del 5 %.

L'influenza della co-somministrazione di medicinali sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene è stata valutata negli studi clinici di prevenzione e trattamento. I medicinali co-somministrati frequentemente comprendevano: paracetamolo, anti-infiammatori non steroidei (come l'acido acetilsalicilico, ibuprofene e naproxene), antibiotici orali, H₁ ed H₂ antagonisti e benzodiazepine. Nessun effetto clinicamente rilevante della co-somministrazione dei suddetti medicinali è stato riscontrato sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene.

Nel protocollo dello studio clinico era concesso il contemporaneo impiego di preparazioni estrogeniche vaginali, se necessario a trattare le manifestazioni atrofiche della vagina. Non c'è stato un aumento dell'utilizzo, nelle pazienti trattate con Optruma, rispetto al placebo.

In vitro, il raloxifene non interagisce con il legame di warfarin, fenitoina o tamoxifene.

Raloxifene non deve essere co-somministrato con la colestiramina (o ad altre resine a scambio anionico) che riduce significativamente l'assorbimento ed il circolo entero-epatico del raloxifene.

La co-somministrazione di ampicillina determina una riduzione dei picchi di concentrazione plasmatica del raloxifene. Comunque, dal momento che la quantità totale assorbita e la percentuale di eliminazione del raloxifene non risultano alterati, il raloxifene può essere co-somministrato con l'ampicillina.

Raloxifene aumenta in maniera modesta le concentrazioni delle globuline leganti gli ormoni, incluse le globuline leganti gli steroidi sessuali (SHBG), la globulina legante la tiroxina (TBG) e la globulina legante i corticosteroidi (CBG), con corrispondente aumento delle concentrazioni ormonali totali. Queste alterazioni non influenzano le concentrazioni degli ormoni liberi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Optruma è usato esclusivamente nelle donne dopo la menopausa.

Optruma non deve essere assunto da donne ancora in grado di avere figli. Raloxifene può causare danno al feto se somministrato a donne in gravidanza. Se questo medicinale viene erroneamente somministrato durante la gravidanza o si instaura una gravidanza mentre la paziente lo sta assumendo, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se il raloxifene o i suoi metaboliti vengano escreti attraverso il latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato/lattante. Pertanto, il suo impiego clinico in donne in allattamento non può essere raccomandato. Optruma può alterare lo sviluppo del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Raloxifene non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse clinicamente più importanti riportate nelle donne in post-menopausa trattate con Optruma sono gli eventi tromboembolici venosi (vedere paragrafo 4.4) che avvengono in meno dell'1% delle pazienti trattate.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito mostra le reazioni avverse e le frequenze osservate in studi di prevenzione e trattamento condotti su più di 13.000 donne in post-menopausa insieme alle reazioni avverse emerse dai dati post-marketing. La durata del trattamento in questi studi variava da 6 a 60 mesi. La maggior parte delle reazioni avverse solitamente non ha richiesto una sospensione della terapia.

Le frequenze relative ai dati post-marketing sono state calcolate dagli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 15.234 pazienti, 7.601 in trattamento con raloxifene 60 mg e 7.633 con placebo) in donne in post menopausa con osteoporosi o cardiopatia coronarica (coronary heart disease, CHD) manifesta o rischio aumentato di CHD, senza confronto con le frequenze degli eventi avversi dei gruppi trattati con placebo.

Negli studi di prevenzione le interruzioni della terapia per qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 10,7 % di 581 pazienti trattate con Optruma rispetto ad un 11,1 % di 584 pazienti trattate con placebo. Negli studi di trattamento le interruzioni della terapia per qualsiasi evento avverso si sono verificate nel 12,8 % di 2.557 pazienti trattate con Optruma rispetto ad un 11,1 % di 2.576 pazienti trattate con placebo.

Per la classificazione delle reazioni avverse viene usata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Non comune:</i> Trombocitopenia ^a
Patologie del sistema nervoso <i>Comune:</i> Cefalea, compresa emicrania ^a <i>Non comune:</i> Ictus fatale
Patologie vascolari <i>Molto comune:</i> Vasodilatazione (vampate di calore) <i>Non comune:</i> Eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, la trombosi venosa retinica, la tromboflebite venosa superficiale, reazioni tromboemboliche arteriose ^a
Patologie gastrointestinali <i>Molto comune:</i> Sintomi gastrointestinali ^a come nausea, vomito, dolore addominali, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Comune:</i> Rash ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo <i>Comune:</i> Crampi alle gambe
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella <i>Comune:</i> Lievi sintomi a carico della mammella ^a come dolore, ingrossamento e tensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <i>Molto comune:</i> Sindrome influenzale <i>Comune:</i> Edema periferico
Esami diagnostici <i>Molto comune:</i> Aumento della pressione arteriosa

^a Termine incluso sulla base dell'esperienza post-marketing

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

La frequenza della vasodilatazione (vampate di calore) è risultata modicamente aumentata nelle pazienti trattate con Optruma rispetto a quelle trattate con placebo (in studi clinici per la prevenzione dell'osteoporosi, da 2 a 8 anni dopo la menopausa, 24,3 % con Optruma rispetto al 18,2 % con placebo; in studi clinici per il trattamento dell'osteoporosi, con un'età media di 66 anni, 10,6 % con Optruma rispetto al 7,1 % con placebo). Questa reazione avversa è stata più comune nei primi 6 mesi di trattamento, e raramente si è verificata per la prima volta dopo tale periodo di tempo.

In uno studio su 10.101 donne dopo la menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici (RUTH), la comparsa di vasodilatazione (vampate di calore) si è verificata nel 7,8 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 4,7 % delle pazienti trattate con placebo.

In tutti gli studi clinici con raloxifene nel trattamento dell'osteoporosi e controllati con placebo gli eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica, si sono verificati approssimativamente con una frequenza dello 0,8 % o di 3,22 casi su 1.000 pazienti l'anno. Un rischio relativo di 1.60 (Intervallo di Confidenza 0.95, 2.71) è stato riscontrato nelle pazienti trattate con Optruma rispetto al placebo. Il rischio di un evento tromboembolico è stato maggiore nei primi quattro mesi di terapia. La tromboflebite venosa superficiale si è verificata con una frequenza minore dell'1 %.

Nello studio RUTH, gli eventi tromboembolici venosi si sono verificati approssimativamente con una frequenza del 2,0 % o di 3,88 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con raloxifene e con una frequenza di 1,4 % o di 2,70 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con placebo. La percentuale di rischio per tutti gli eventi tromboembolici venosi nello studio RUTH è stata HR = 1,44 (1,06 - 1,95). La tromboflebite venosa superficiale si è verificata con una frequenza dell'1 % nel gruppo trattato con raloxifene e dello 0,6 % nel gruppo trattato con placebo.

Nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza dell'ictus in confronto al placebo. Tuttavia, vi è stato un aumento delle morti per ictus nelle donne che hanno assunto raloxifene. L'incidenza della mortalità per ictus è stata 2,2 per 1000 donne per anno nel gruppo raloxifene verso 1,5 per 1000 donne per anno nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Durante un follow-up medio di 5,6 anni, 59 (1,2%) donne trattate con raloxifene sono morte a causa di ictus, in confronto a 39 (0,8%) donne trattate con placebo.

Un'altra reazione avversa osservata è stata la comparsa di crampi alle gambe (5,5 % con Optruma, 1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e 9,2 % con Optruma, 6,0 % con placebo negli studi di trattamento).

Nello studio RUTH, la comparsa di crampi alle gambe è stata osservata nel 12,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 8,3 % delle pazienti trattate con placebo.

Una sindrome influenzale fu riscontrata nel 16,2 % delle pazienti trattate con Optruma rispetto al 14,0 % delle pazienti trattate con placebo.

Un'ulteriore differenza statisticamente non significativa ($p > 0,05$), ma con evidente correlazione al dosaggio impiegato, è stata la comparsa di edema periferico, che si è manifestata con un'incidenza del 3,1 % con Optruma rispetto all'1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e con un'incidenza del 7,1 % con Optruma rispetto al 6,1 % con placebo negli studi di trattamento.

Nello studio RUTH, la comparsa di edema periferico si è verificata nel 14,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nell'11,7 % delle pazienti trattate con placebo, costituendo un dato statisticamente significativo.

Durante la terapia con raloxifene nel corso di studi clinici controllati con placebo per il trattamento dell'osteoporosi sono state riscontrate lievi riduzioni della conta piastrinica (6 - 10 %).

Sono stati segnalati rari casi di modesti aumenti della aspartato transferasi e/o della alanina transferasi in cui una relazione causale con il raloxifene non può essere esclusa. Aumenti con frequenza analoga furono osservati nelle pazienti trattate con placebo.

In uno studio (RUTH) condotto su donne dopo la menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici, una reazione indesiderata aggiuntiva di colelitiasi si è verificata nel 3,3 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 2,6 % delle pazienti trattate con placebo. Le percentuali di colecistectomia nelle pazienti trattate con raloxifene (2,3 %) non sono state diverse in maniera statisticamente significativa da quelle rilevate nelle pazienti trattate con placebo (2,0 %).

In alcuni studi clinici il trattamento con Optruma ($n = 317$) fu confrontato con la terapia ormonale sostitutiva (HRT) effettuata in maniera combinata continua ($n = 110$) o ciclica ($n = 205$). Nelle donne trattate con raloxifene l'incidenza di sintomi a carico della mammella e di sanguinamento uterino è stata significativamente più bassa rispetto alle donne trattate con entrambi i tipi di HRT.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In alcuni studi clinici, sono state somministrate dosi giornaliere fino a 600 mg per 8 settimane e 120 mg per 3 anni. Durante gli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio da raloxifene.

In pazienti adulti, che avevano assunto dosi superiori a 120 mg in somministrazione singola, sono stati riportati sintomi quali crampi alle gambe e capogiro.

Nel sovradosaggio accidentale in bambini di età inferiore ai 2 anni, la dose massima riportata è stata 180 mg. Nei bambini, i sintomi di sovradosaggio accidentale comprendevano atassia, capogiro,

vomito, eruzione cutanea, diarrea, tremore, e vampate di calore, così come un aumento della fosfatasi alcalina.

Il sovradosaggio più alto è stato approssimativamente di 1,5 grammi. Non sono stati riportati decessi associati al sovradosaggio.

Non esiste uno specifico antidoto per il raloxifene cloridrato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico. Codice ATC: G03XC01.

Meccanismo d'azione ed effetto farmacodinamico

Come modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), il raloxifene esplica attività selettive, agonista o antagonista, sui tessuti sensibili all'estrogeno. Esso agisce come un agonista sull'osso e parzialmente sul metabolismo del colesterolo (diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL), ma non sull'ipotalamo o sui tessuti mammario od uterino.

Le azioni biologiche del raloxifene, come quelle degli estrogeni, sono mediate da un legame ad alta affinità con i recettori estrogenici e dalla regolazione dell'espressione genica. Nei diversi tessuti questo legame comporta espressioni differenziate dei molteplici geni regolati dagli estrogeni. I dati suggeriscono che il recettore estrogenico può regolare l'espressione genica attraverso almeno due vie distinte che sono legame-, tessuto- e/o gene specifiche.

a) *Effetti sull'apparato scheletrico*

La ridotta disponibilità estrogenica che si verifica alla menopausa porta ad un marcato aumento del riassorbimento osseo, alla perdita ossea ed al rischio di frattura. La perdita ossea è particolarmente rapida nei primi 10 anni dopo la menopausa quando l'aumento compensatorio della neoformazione ossea è inadeguato a bilanciare le perdite dovute al riassorbimento. Altri fattori di rischio che possono portare allo sviluppo dell'osteoporosi comprendono: menopausa precoce; presenza di osteopenia (almeno una Deviazione Standard al di sotto dei valori del picco di massa ossea); costituzione esile; razza caucasica od asiatica; familiarità per l'osteoporosi. In genere, le terapie sostitutive impediscono l'eccessivo riassorbimento osseo. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, Optruma riduce l'incidenza delle fratture vertebrali, mantiene la massa ossea ed aumenta la densità minerale ossea (BMD).

In base a questi fattori di rischio, la prevenzione dell'osteoporosi con Optruma è indicata nelle donne entro i 10 anni dalla menopausa, con BMD della colonna vertebrale tra 1.0 e 2.5 di Deviazione Standard al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale, considerando l'elevato rischio di fratture da osteoporosi nell'arco della loro vita. Allo stesso modo, Optruma è indicato per il trattamento dell'osteoporosi o dell'osteoporosi stabilizzata in donne con BMD della colonna vertebrale con 2.5 di Deviazione Standard al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale e/o con fratture vertebrali, senza tener conto della BMD.

i) Incidenza delle fratture. In uno studio su 7.705 donne in post-menopausa con un'età media di 66 anni e con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura, il trattamento per 3 anni con Optruma ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali rispettivamente del 47 % (Rischio Relativo 0.53, Intervallo di Confidenza 0.35, 0.79, $p < 0,001$) e del 31 % (Rischio Relativo 0.69, Intervallo di Confidenza 0.56, 0.86; $p < 0,001$). Per prevenire una o più fratture vertebrali dovrebbero essere trattate per 3 anni con Optruma 45 donne con osteoporosi o 15 donne con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Il trattamento con Optruma per 4 anni ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali del

46 % (Rischio Relativo 0.54, Intervallo di Confidenza 0.38, 0.75) e del 32 % (Rischio Relativo 0.68, Intervallo di Confidenza 0.56, 0.83) rispettivamente nelle pazienti con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Nel 4° anno da solo, Optruma ha ridotto il rischio di nuova frattura vertebrale del 39 % (Rischio Relativo 0.61, Intervallo di Confidenza 0.43, 0.88). Non è stato dimostrato un effetto sulle fratture non vertebrali. Dal 4° all'8° anno, le pazienti sono state autorizzate ad un uso concomitante di bisfosfonati, calcitonina e fluoruri e in questo studio tutte le pazienti hanno ricevuto un supplemento di calcio e Vitamina D.

Nello studio RUTH tutte le fratture cliniche sono state registrate come un endpoint secondario. Optruma ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali cliniche del 35 % in confronto al placebo (HR 0.65, Intervallo di Confidenza 0.47, 0.89). Questi risultati possono essere stati influenzati dalle differenze al basale nella BMD e nelle fratture vertebrali. Non vi è stata differenza tra i gruppi di trattamento nell'incidenza di nuove fratture non vertebrali. Durante tutto il periodo di durata dello studio è stato consentito l'uso contemporaneo di altri trattamenti attivi sull'osso.

ii) Densità Minerale Ossea (BMD). L'efficacia di Optruma somministrato una sola volta al giorno a donne in post-menopausa di età fino a 60 anni e con o senza utero è stata dimostrata in un periodo di trattamento della durata di due anni. Le donne erano in post-menopausa da un periodo di tempo variabile da 2 a 8 anni. Tre studi clinici hanno incluso 1.764 donne in post-menopausa le quali sono state trattate con Optruma e calcio o placebo addizionato con calcio. In uno di questi studi le donne erano state precedentemente sottoposte ad isterectomia. Optruma ha determinato un aumento significativo della densità minerale ossea a livello del femore prossimale e della colonna vertebrale così come un aumento significativo della massa ossea dello scheletro in toto, rispetto al placebo. Questo aumento della BMD fu generalmente del 2 % rispetto al placebo. Un simile aumento nella BMD è stato osservato nella popolazione in trattamento che ha ricevuto Optruma per un periodo fino a 7 anni. Negli studi di prevenzione, la percentuale di soggetti che hanno dimostrato un aumento o una diminuzione in termini di BMD durante la terapia con raloxifene è stata: a livello della colonna vertebrale 37 % con diminuzione e 63 % con aumento; a livello del femore prossimale totale 29 % con diminuzione e 71 % con aumento.

iii) Dati di cinetica del calcio. Optruma e gli estrogeni agiscono sul rimodellamento osseo e sul metabolismo del calcio in maniera simile. Optruma è risultato associato ad un ridotto riassorbimento osseo e ad una modificazione in senso positivo del bilancio calcico pari a 60 mg al giorno, dovuta essenzialmente ad una riduzione delle perdite urinarie di calcio.

iv) Istomorfometria (qualità dell'osso). In uno studio di confronto tra Optruma ed estrogeni, il tessuto osseo delle pazienti trattate con l'uno o l'altro prodotto medicinale è risultato istologicamente normale, con nessun segno di difetti di mineralizzazione, di osso non lamellare o di fibrosi midollare.

Raloxifene riduce il riassorbimento osseo. Questo effetto sull'osso è rivelato da riduzioni nei livelli sierici ed urinari dei markers del turnover osseo, diminuzioni nel riassorbimento osseo valutati tramite studi cinetici con calcio radioattivo, aumenti della BMD e riduzione dell'incidenza di fratture.

b) Effetti sul metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare

Studi clinici hanno dimostrato che una dose giornaliera di 60 mg di Optruma riduce significativamente il colesterolo totale (dal 3 al 6 %) ed il colesterolo LDL (dal 4 al 10 %). Le pazienti con i più alti livelli basali di colesterolo presentarono le maggiori riduzioni. Le concentrazioni del colesterolo HDL e dei trigliceridi non si modificarono in maniera significativa. Dopo 3 anni di terapia Optruma ridusse il fibrinogeno (6,71 %). In uno studio di trattamento dell'osteoporosi, un numero significativamente più basso di pazienti trattate con Optruma rispetto a quelle trattate con placebo richiesero l'inizio di una terapia ipolipemica.

La terapia con Optruma per 8 anni non ha influenzato in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari nelle pazienti arruolate nello studio di trattamento dell'osteoporosi. Analogamente, nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza di infarto del miocardio, delle ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, di ictus cerebrale o di mortalità complessiva,

compresa la mortalità totale cardiovascolare, in confronto al placebo (per l'aumento di rischio di ictus cerebrale fatale, vedere paragrafo 4.4).

Il rischio relativo di eventi tromboembolici venosi osservati durante la terapia con raloxifene fu di 1.60 (Intervallo di Confidenza 0.95, 2.71) rispetto al placebo, e di 1.0 (Intervallo di Confidenza 0.3, 6.2) rispetto agli estrogeni o alla terapia ormonale sostitutiva. Il rischio di un evento tromboembolico fu più grande nei primi quattro mesi di terapia.

c) Effetti sull'endometrio e sul pavimento pelvico

In studi clinici, Optruma non ha stimolato l'endometrio uterino nella post-menopausa. Rispetto al placebo, raloxifene non è stato associato a perdite, od a sanguinamento, od a iperplasia dell'endometrio. Quasi 3.000 ecografie transvaginali con ultrasuoni (TVU) sono state considerate su 831 donne distribuite in tutti i gruppi di dosaggio. Le donne trattate con raloxifene presentarono costantemente uno spessore endometriale indistinguibile da quello riscontrato nelle donne trattate con placebo. Dopo 3 anni di trattamento, è stato osservato un aumento di almeno 5 mm dello spessore endometriale, accertato con ecografia transvaginale, nell'1,9 % di 211 donne trattate con 60 mg al giorno di raloxifene rispetto all'1,8 % di 219 donne che avevano ricevuto placebo. Non ci furono differenze tra i due gruppi con raloxifene e placebo per quanto concerne l'incidenza dei sanguinamenti uterini riportati.

Biopsie endometriali effettuate dopo sei mesi di terapia con Optruma 60 mg al giorno hanno dimostrato un endometrio non proliferativo in tutte le pazienti. In aggiunta, in uno studio dove sono stati usati dosaggi di Optruma 2,5 volte superiori alla dose giornaliera consigliata, non c'è stata evidenza di una proliferazione endometriale e nessun aumento del volume uterino.

Nello studio di trattamento dell'osteoporosi, lo spessore dell'endometrio fu valutato annualmente per un periodo di 4 anni in un sottogruppo dello studio di popolazione (1.644 pazienti). Dopo 4 anni di terapia, le misurazioni dello spessore endometriale nelle donne trattate con Optruma non risultarono diverse dal valore basale. Non ci fu differenza tra le donne trattate con Optruma e quelle trattate con placebo nelle incidenze di sanguinamento vaginale (spotting) o di perdita vaginale. Meno donne trattate con Optruma rispetto a quelle trattate con placebo dovettero ricorrere all'intervento chirurgico per prolasso uterino. Dopo 3 anni di trattamento con raloxifene il profilo di sicurezza del prodotto indica che il trattamento con raloxifene non aumenta il rilassamento del pavimento pelvico né l'intervento chirurgico sul pavimento pelvico.

Dopo 4 anni, il raloxifene non ha aumentato il rischio di carcinoma dell'endometrio o dell'ovaio. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che furono trattate con placebo.

d) Effetti sul tessuto mammario

Optruma non stimola il tessuto mammario. In tutti gli studi clinici controllati con placebo, Optruma è risultato indistinguibile dal placebo per quanto concerne frequenza e gravità dei sintomi mammari (nessun ingrossamento, tensione e dolore mammario).

Al termine dei 4 anni dello studio di trattamento dell'osteoporosi (comprendente 7.705 pazienti), rispetto al placebo il trattamento con Optruma ha ridotto il rischio di carcinoma mammario totale del 62 % (Rischio Relativo 0.38, Intervallo di Confidenza 0.21, 0.69), il rischio di carcinoma mammario invasivo del 71 % (Rischio Relativo 0.29, Intervallo di Confidenza 0.13, 0.58) ed il rischio di un carcinoma mammario invasivo positivo per il recettore degli estrogeni (ER) del 79 % (Rischio Relativo 0.21, Intervallo di Confidenza 0.07, 0.50). Optruma non ha effetto sul rischio di carcinomi mammari negativi per ER. Queste osservazioni supportano la conclusione che raloxifene non possiede un'intrinseca attività estrogeno agonista sul tessuto mammario.

e) Effetti sulla funzione cognitiva

Nessun effetto avverso è stato osservato sulla funzione cognitiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il raloxifene viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Approssimativamente, è assorbito il 60% di una dose orale. La glucuronidazione pre-sistemica è ampia. La biodisponibilità assoluta del raloxifene è il 2 %. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima media e la biodisponibilità dipendono dalla conversione sistemica e dal circolo entero-epatico del raloxifene e dei suoi metaboliti glucuronidi.

Distribuzione

Il raloxifene si distribuisce ampiamente in tutto il corpo. Il volume di distribuzione non è dose-dipendente. Il raloxifene si lega fortemente alle proteine plasmatiche (98 - 99 %).

Biotrasformazione

Il raloxifene viene sottoposto ad un marcato processo metabolico di primo passaggio ai seguenti coniugati glucuronidi: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide e raloxifene-6,4'-diglucuronide. Nessun altro metabolita è stato rilevato. Il raloxifene comprende meno dell'1 % delle concentrazioni combinate di raloxifene e metaboliti glucuronidi. I livelli di raloxifene sono mantenuti dal ricircolo entero-epatico, con un'emivita plasmatica di 27,7 ore.

I risultati della somministrazione di singole dosi orali di raloxifene sono predittivi dei profili farmacocinetici indotti da somministrazioni multiple. L'aumento delle dosi di raloxifene comporta un aumento quasi sovrapponibile al proporzionale nell'area sotto la curva (AUC) concentrazione plasmatica/tempo.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di raloxifene e di metaboliti glucuronidi viene eliminata entro 5 giorni, ritrovandosi essenzialmente nelle feci, mentre una quota inferiore al 6 % viene eliminata con le urine.

Popolazioni particolari

Insufficienza renale - Meno del 6 % della dose totale viene eliminata con le urine. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, una riduzione del 47 % della clearance della creatinina corretta per la massa magra ha determinato una riduzione della clearance del raloxifene e dei coniugati del 17 % e 15 %, rispettivamente.

Insufficienza epatica - Le cinetiche di una dose singola di raloxifene nei pazienti con cirrosi e moderata insufficienza epatica (di classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) sono state confrontate con quelle di soggetti sani. Le concentrazioni plasmatiche di raloxifene sono state 2,5 volte più alte rispetto ai controlli e sono risultate correlate alle concentrazioni di bilirubina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di carcinogenicità della durata di due anni effettuato su ratti, è stato osservato un aumento dei tumori dell'ovaio di origine da cellule della granulosa/teca in esemplari di sesso femminile trattati con alte dosi (279 mg/kg al giorno). In questo gruppo l'assorbimento totale (AUC) del raloxifene è stato circa 400 volte superiore a quello delle donne in post-menopausa trattate con una dose di 60 mg. In uno studio di carcinogenicità della durata di 21 mesi effettuato su topi, è stata osservata un'augmentata incidenza di tumori a cellule interstiziali del testicolo, di adenomi prostatici e

di adenocarcinomi in esemplari di sesso maschile cui erano stati somministrati 41 o 210 mg/kg, e di leiomioblastomi prostatici in esemplari di sesso maschile che avevano ricevuto 210 mg/kg. In topi di sesso femminile, fu riscontrata un' aumentata incidenza di tumori ovarici negli animali che avevano ricevuto da 9 a 242 mg/kg (da 0,3 a 32 volte l' AUC nell' uomo), inclusi i tumori benigni e maligni di origine da cellule della granulosa/teca e tumori benigni di origine da cellule epiteliali. In questi studi, i roditori di sesso femminile furono trattati durante la loro vita riproduttiva, quando le loro ovaie erano funzionali ed altamente sensibili alla stimolazione ormonale. In contrasto all' elevata sensibilità delle ovaie in questo modello di roditore, l' ovaio umano dopo la menopausa risulta relativamente insensibile alla stimolazione con ormoni sessuali.

Raloxifene non è risultato genotossico in nessuno dei numerosi test effettuati.

Gli effetti sulla riproduzione e sviluppo osservati negli animali sono in accordo con il profilo farmacologico noto del raloxifene. A dosi variabili da 0,1 a 10 mg/kg al giorno somministrate a ratti femmine, il raloxifene ne ha interrotto i cicli di estro durante il periodo di trattamento, ma non ha ritardato i periodi di accoppiamento fertile dopo la sospensione del trattamento e solo marginalmente ha determinato una riduzione della prole, un allungamento della gestazione, ed ha alterato la durata degli eventi nello sviluppo neonatale. Quando è stato somministrato nel periodo precedente l' annidamento, il raloxifene ha ritardato e interrotto l' annidamento dell' embrione determinando una gestazione prolungata ed una riduzione della prole ma non ha influenzato lo sviluppo della prole allo svezzamento. Studi teratologici sono stati effettuati in conigli e ratti. Nei conigli, sono stati osservati aborto ed una bassa percentuale di difetti del setto ventricolare ($\geq 0,1$ mg/kg) e idrocefalo (≥ 10 mg/kg). Nei ratti si sono verificati ritardo dello sviluppo del feto, malformazioni costali e cisti renali (≥ 1 mg/kg).

Raloxifene è un potente anti-estrogeno sull' utero di ratto ed è risultato capace di prevenire la crescita dei tumori mammari estrogeno-dipendenti nei ratti e nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone
Polisorbato 80
Lattosio
Lattosio monoidrato
Crosopovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Biossido di titanio (E 171)
Polisorbato 80
Metilidrossipropilcellulosa
Macrogol 400
Cera carnauba

Coloranti per stampa:

Shellac
Glicole propilenico
Indigo carmine (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Optruma sono confezionate sia in blister di PVC/PE/PCTFE che in flaconi di polietilene ad alta densità. Le confezioni in blister contengono 14, 28 o 84 compresse. I flaconi contengono 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate in tutti i Paesi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 5 Agosto 1998
Data di ultimo rinnovo: 11 Agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG mese AAAA

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.