เซลวิสต้า CELVISTA
RALOXIFENE HYDROCHLORIDE

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Celvista 60 mg film coated tablets

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

แต่ละเม็ดประกอบด้วย raloxifene hydrochloride 60 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับ raloxifene 56 มิลลิกรัม (โปรดดูส่วนประกอบหัวข้อ 6.1)

3. ลักษณะและรูปแบบทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม เป็นยาเม็ดสีขาวรูปยาวรี เคลือบฟิล์ม มีตัวอักษร ALV พิมพ์บนเม็ดยา

4. ข้อมูลทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้
เซลวิสต้าใช้สำหรับรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน
เซลวิสต้ามีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดแพร่กระจาย ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุนร่วมด้วย
เซลวิสต้ามีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดแพร่กระจาย ในสตรีวัยหลังหมด ประจำเดือนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูง พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ vertebral fracture ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และแม้ว่าอุบัติการณ์ของ ภาวะ non-vertebral fracture จะลดลงแบบไม่มีนัยสำคัญ แต่พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะนี้ได้ลดลงในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับเซลวิสต้า
ในการพิจารณาให้ยาเซลวิสต้าหรือ ยาอื่น แก่สตรีวัยหลังหมดประจำเดือน แพทย์ควรคำนึงถึงอาการของ ภาวะหมดประจำเดือนในสตรีแต่ละคนรวมถึงผลต่อมดลูกและเนื้อเยื่อเต้านม ตลอดจนความเสี่ยงและประโยชน์ของ ยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (โปรดดูหัวข้อ 5.1)

4.2 ขนาดยาและวิธีใช้
ขนาดที่แนะนำวันละ 1 เม็ด โดยสามารถรับประทานเวลาใดก็ได้ และไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ไม่ จำเป็นต้องปรับขนาดยาในคนสูงอายุ เนื่องจากลักษณะของโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้ เซลวิสต้าจึงเป็นยาที่ ใช้ในระยะยาว โดยทั่วไปควรแนะนำให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมในสตรีที่ได้รับอาหารที่มีแคลเซียมและวิตามินดีต่ำ
ผู้สูงอายุ: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ
ภาวะไตบกพร่อง: เซลวิสต้าไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ 4.3)
ผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง ระดับอ่อนถึงระดับกลาง ควรใช้เซลวิสต้าอย่างระมัดระวัง
ภาวะตับบกพร่อง: ไม่ควรใช้เซลวิสต้าในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ 4.3 และ 4.4)
เด็ก: ไม่ควรใช้ยาเซลวิสต้าในเด็ก เนื่องจากไม่มีข้อมูลการใช้ยาเซลวิสต้าในเด็กอย่างเหมาะสม

4.3 ข้อห้ามใช้
ห้ามใช้ในกรณีต่อไปนี้
- สตรีมีครรภ์ หรือมีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ได้
- ผู้ที่ออกกำลังเป็น หรือมีประวัติเป็นโรคเกี่ยวกับการอุดตันของหลอดเลือดดำ ซึ่งรวมถึงหลอดเลือดดำที่มีอยู่ส่วน ลึกอุดตัน ภาวะหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน และหลอดเลือดดำที่จอภาพที่ตาอุดตัน
- ผู้ที่แพ้ raloxifene หรือส่วนประกอบอื่นในเม็ดยา
- ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง รวมทั้งผู้ที่มีภาวะ cholestasis
- ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง
- ผู้ที่มีเลือดออกจากโพรงมดลูกโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ไม่ควรใช้เซลวิสต้าในผู้ที่มีอาการของมะเร็งเยื่อบุมดลูกหรือมะเร็งเต้านม เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยเหล่านี้

4.4 คำเตือนและข้อควรระวัง
โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke): ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ยา raloxifene ในผู้ป่วย สตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีนัยสำคัญต่อโรค หลอดเลือดสมองเช่นเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอชั่วขณะ (transient ischemic attack) หรือหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation)จากการศึกษาการใช้ยา raloxifene ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีประวัติเป็นโรคหลอด เลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่ออาการทางหลอดเลือดหัวใจ พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke), กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction), อาการทางหลอดเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลันที่ต้องเข้ารักษา ในโรงพยาบาล, เสียชีวิตจากอาการทางหลอดเลือดหัวใจ หรือการเสียชีวิตโดยรวม เทียบเท่ากับที่พบในยาหลอก อย่างไรก็ตามพบว่ามีการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมอง
อุบัติการณ์เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่ได้รับยาหลอกเป็น 1.5 ต่อผู้ป่วย 1000 รายต่อปี และใน ผู้ที่ได้รับ raloxifene เป็น 2.2ต่อผู้ป่วย 1000 รายต่อปี
Raloxifene มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน รวมถึงหลอดเลือดดำที่อยู่ส่วนลึกอุดตัน, หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน ซึ่งความเสี่ยงนี้ใกล้เคียงกับรายงานโอกาสเสี่ยงเนื่องจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนอย่างอื่น ควรพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ของการใช้ยานี้ในผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตันไม่ว่าจากสาเหตุใดๆ
ควรหยุดใช้ยานี้ทันทีกรณีที่เกิดความเจ็บป่วยหรือภาวะที่จะทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการเคลื่อนไหวร่างกาย เป็นระยะเวลานานๆ หรือหยุดยาล่วงหน้า 3 วัน ก่อนที่จะต้องหยุดการเคลื่อนไหว และจะเริ่มใช้ยาได้อีกครั้งเมื่อ ภาวะเจ็บป่วยดังกล่าวหายไป และสามารถเคลื่อนไหวได้เหมือนเดิม จากการศึกษาภาวะหญิงหมดประจำเดือนที่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงของการเกิดอาการทางหลอดเลือดหัวใจ พบว่าการเปรียบเทียบระหว่างยา Raloxifene กับยาหลอกไม่มีผลต่อการเกิดอุบัติการณ์ของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่เข้าทำการรักษาในโรงพยาบาล การตาย รวมถึงการตายจากภาวะหลอดเลือดหรือสมองขาดเลือด อย่างไรก็ตามมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นเนื่องจากโรคสมองขาดเลือดในผู้หญิงที่ได้รับยา raloxifene อุบัติการณ์การเกิดการตายของโรคสมองขาดเลือดในผู้หญิง 1000 คนที่ได้รับยา raloxifene เป็น 2.2 ต่อปี กับผู้หญิงที่ได้รับยาหลอก 1000 คนเป็น 1.5 ต่อปี (โปรดดูหัวข้อ 4.8) การวินิจฉัยจะพิจารณาเมื่อผู้หญิงหมดประจำเดือนที่มีประวัติเป็นโรคสมองขาดเลือดหรือมีปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด เช่น โรคเส้นเลือดสมองตีบชั่วคราวหรือภาวะห้องหัวใจบนเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา raloxifene
ยังไม่พบว่า raloxifene มีความสัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกในเยื่อบุมดลูก แต่ถ้ามีเลือดออกผิดปกติจาก มดลูกหรือช่องคลอดระหว่างใช้ยา ควรตรวจหาสาเหตุโดยละเอียดโดยผู้เชี่ยวชาญ จากการวินิจฉัยพบว่ามักมีสอง สาเหตุที่สัมพันธ์กับเกิดเลือดออกจากมดลูกหรือช่องคลอดระหว่างใช้ยา raloxifene คือ เยื่อบุมดฝ่อลีบ (endometrial atrophy) และ เนื้องอกที่เยื่อบุมดลูกชนิด benign endometrial polyps จากการศึกษาสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่ใช้ยา raloxifene เป็นเวลา 4 ปี พบอุบัติการณ์เกิดเนื้องอกที่เยื่อบุมดลูกชนิด benign endometrial polyps 0.9% และพบในผู้ที่ใช้ยาหลอก 0.3% Raloxifene ถูกเมตาบอไลส์ ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยา raloxifene ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เมื่อให้ยาในขนาดที่ให้ครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งและผู้ที่มีการทำงาน ของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) ที่มีระดับ total serum bilirubin ในช่วง 0.6-2.0 ม.ก./เดซิลิตร ทำให้ความเข้มข้นของ raloxifene ในพลาสมาสูงขึ้น 2.5 เท่าของความเข้มข้นในคนปกติ และความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นนี้ สัมพันธ์กับความเข้มข้นของ bilirubin โดยรวม ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ระหว่างใช้ยาควรตรวจวัดค่า serum total bilirubin, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, ALT และ AST สังเกตดูว่ามีค่าสูงขึ้นหรือไม่ และติดตามอย่างใกล้ชิดหากพบว่าสูงผิดปกติ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจน : ในผู้ป่วยที่มีประวัติระดับไตรกลีเซอไรด์ใน เลือดสูง (มากกว่า 5.6 มิลลิโมล/ลิตร) เนื่องจากรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน Raloxifene อาจสัมพันธ์กับ การเพิ่มขึ้นของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นควรตรวจวัดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของ ผู้ป่วยที่มีประวัติดังกล่าวเมื่อได้รับยา Raloxifene ด้วย ยังไม่มีการศึกษาด้านความปลอดภัยอย่างเพียงพอในการใช้ยาเซลวิสต้าในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม และ ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาเซลวิสต้าร่วมกับยาที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมทั้งในระยะแรกหรือระยะลุกลาม ดังนั้นควร ใช้เซลวิสต้าในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนภายหลังการรักษามะเร็งเต้านมรวมทั้งการรักษาแบบ adjuvant therapy เสร็จสิ้นแล้วเท่านั้น
การใช้ร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน : ข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา raloxifene ร่วมกับ การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน (ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มีหรือไม่มี progestin ร่วมด้วย)ยังมีจำกัด ดังนั้นจึงไม่แนะนำ ให้ใช้ raloxifene ร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจน
เซลวิสต้าไม่มีผลในการลดการขยายตัวของหลอดเลือด (อาการร้อนวูบวาบ) หรืออาการอื่นของภาวะหมด ประจำเดือนที่สัมพันธ์กับการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ไม่ควรให้ยา raloxifene แก่ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางกรรมพันธุ์ด้าน galactose intolerance, Lapp lactase deficiency หรือ glucosegalactose malabsorption
ไม่มีข้อบ่งใช้ยานี้ในผู้ชาย

4.5 ปฏิกิริยาระหว่างยา
การใช้ร่วมกับยาลดกรดที่มี calcium carbonate หรือ aluminium hydroxide และ magnesium hydroxide ไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อปริมาณยา raloxifene ที่เข้าสู่ร่างกาย การใช้ raloxifene ร่วมกับ warfarin หรืออนุพันธ์ coumarin อื่นไม่ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด ดังกล่าวเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามพบว่า prothrombin time ลดลงเล็กน้อย ดังนั้นกรณีให้ยา raloxifene ร่วมกับ warfarin หรืออนุพันธุ์ coumarin อื่น ควรตรวจวัดค่า prothrombin time ด้วย ผลกระทบต่อ prothrombin time อาจค่อยเกิดขึ้นในช่วงหลายสัปดาห์ ถ้าให้ยาเซลวิสต้าแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย coumarin anticoagulant อยู่ก่อนแล้ว
Raloxifene ไม่มีผลกระทบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ methylprednisolone ที่ให้ครั้งเดียว
Raloxifene ไม่มีผลต่อค่า steady-state AUC ของ digoxin และความเข้มข้นสูงสุดของ digoxin เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 5%
ได้มีการประเมินถึง ผลของการให้ยาร่วมกันที่มีต่อความเข้มข้นของ raloxifene ในพลาสมาจากการศึกษาทาง คลินิกทั้งในการป้องกันและรักษา พบว่า การให้ร่วมกับยาดังต่อไปนี้ไม่ก่อให้เกิดผลกระทบทางคลินิกใดๆ : พาราเซตามอล, ยาแก้อักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (เช่น aspirin, ibuprofen และ naproxen), ยาปฏิชีวนะที่ให้โดยการ รับประทาน, H1-antagonists, H2-antagonists และ benzodiazepines ในการศึกษาทางคลินิกได้มีการใช้ยา raloxifene ร่วมกับยาเอสโตรเจนที่ให้ทางอวัยวะเพศหญิง และไม่พบว่า มีปฏิกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้น และเมื่อเทียบกับยาหลอก ไม่พบว่ามีการใช้ยาเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเซลวิสต้า จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า raloxifene ไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีนในพลาสมาของ warfarin, phenytoin หรือ tamoxifen ไม่ควรให้ raloxifene ร่วมกับ cholestyramine (หรือสาร anion exchange resins อื่น) เนื่องจากทำให้การดูดซึมและ enterohepatic cycling ของ raloxifene ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ร่วมกับ ampicillin พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของ raloxifene ลดลง แต่เนื่องจากไม่มีผลต่อการดูดซึม และการขจัดออกของยา raloxifene โดยรวม ดังนั้นจึงสามารถให้ร่วมกับ ampicillin ได้ Raloxifene เพิ่มความเข้มข้นของ hormone-binding globulin เล็กน้อย ซึ่งรวมถึง sex steroid binding globulin (SHBG), thyroxine binding globulin (TBG) และ corticosteroid binding globulin (CBG) ซึ่งสัมพันธ์กับ ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของฮอร์โมนโดยรวม ไม่พบหลักฐานว่าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีผลต่อความเข้มข้นของฮอร์โมนอิสระ

4.6 การใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร
เซลวิสต้ามีข้อบ่งใช้เฉพาะในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนแล้วเท่านั้น ห้ามใช้เซลวิสต้าในสตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ได้ เนื่องจาก raloxifene อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ถ้ามีการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ระหว่างใช้ยา ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงผลกระทบที่อาจเป็น อันตรายต่อทารกในครรภ์ (โปรดดูหัวข้อ 5.3)
ไม่แนะนำให้ใช้เซลวิสต้าในสตรีที่ให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่ทราบว่า raloxifene ถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ และเซลวิสต้าอาจส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของทารกได้

4.7 ผลต่อประสิทธิภาพของการขับรถและใช้เครื่องจักรกล
ไม่ทราบผลกระทบของยา raloxifene ต่อประสิทธิภาพในการขับรถและการใช้เครื่องจักรกล

4.8 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
- สรุปข้อมูลความปลอดภัย
  อาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกที่สำคัญที่มีรายงานในผู้หญิงหมดประจำเดือนได้รับการรักษาด้วยเซลวิสต้าพบว่า เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (โปรดดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง) พบน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา
- ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์
  จากตารางด้านล่างข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์และความถี่ของการเกิดในการรักษาและป้องกันของการศึกษาในสตรีมากกว่า 13,000 คน ที่มีระยะเวลาการใช้ยาตั้งแต่ 6-60 เดือน ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้น ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยา

ความถี่ของรายงานหลังยาออกสู่ตลาดจากการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยทั้งหมด 15,234 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene 60 mg จำนวน 7,601 คน และยาหลอกจำนวน 7,633 คน) ในผู้หญิงหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน หรือ มีภาวะของโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) หรือ ภาวะของโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) ที่มีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้น โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาหลอก
ในการศึกษาการป้องกันภาวะกระดูกพรุนพบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ มี 10.7 % ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้า 581 ราย และ 11.1% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก 584 ราย ในการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุนพบว่า ผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ มี 12.8 % ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้า 2,557 ราย และ 11.1% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก 2,576 ราย ตารางต่อไปนี้แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ raloxifene ที่พบในการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลดังต่อไปนี้เป็นข้อมูลการจำแนกประเภทของอาการไม่พึงประสงค์: พบบ่อยมาก (≥1/10), พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10), พบไม่บ่อย (≥1/1,000 to <1/100), พบน้อย (≥1/10,000 to <1/1,000), พบน้อยมาก (<1/10,000)

ความผิดปกติของเลือดและระบบน้ำเลือด พบไม่บ่อย: ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ[n]
ความผิดปกติในระบบประสาท พบบ่อย: ปวดศีรษะ รวมทั้งไมเกรน พบไม่บ่อย: โรคหลอดเลือดสมองร้ายแรง
ความผิดปกติในระบบหลอดเลือด พบบ่อยมาก: หลอดเลือดขยายตัว (ร้อนวูบวาบ) พบไม่บ่อย: หลอดเลือดดำอุดตัน รวมถึงหลอดเลือดดำที่อยู่ส่วนลึกอุดตัน, หลอดเลือดดำที่ปอดอุด ตัน ,หลอดเลือดดำที่จอภาพที่ตาอุดตัน หลอดเลือดดำที่ผิวหนังอักเสบ และปฏิกิริยาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง[n]
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร พบบ่อยมาก: อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืดท้องเฟ้อ (dyspepsia)
ความผิดปกติในระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง พบบ่อย: มีผื่นขึ้น
ความผิดปกติในระบบกล้ามเนื้อกระดูก, เอ็น และกระดูก พบบ่อย: ปวดเกร็งที่ขา
ความผิดปกติในระบบสืบพันธุ์และเต้านม พบบ่อย: มีอาการเกี่ยวกับเต้านมแบบไม่รุนแรง เช่น ปวด เต้านมขยายและรู้สึกตึงคัด
ความผิดปกติทั่วไป พบบ่อยมาก: อาการไข้หวัดใหญ่ พบบ่อย: บวมตามปลายมือปลายเท้า
ความผิดปกติที่พบจากการตรวจสอบ พบบ่อยมาก: ความดันโลหิตสูง

[n] หมายรวมถึงประสบการณ์การใช้ยาหลังออกสู่ตลาด

- ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์เชิงพรรณนา
  พบภาวะหลอดเลือดขยายตัว (อาการร้อนวูบวาบ) ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้ามากกว่ากลุ่มยาหลอก พอประมาณ (จากการศึกษาการป้องกันภาวะกระดูกพรุน ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนแล้ว 2-8 ปี พบอาการร้อนวูบ วาบ 24.3% ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้า และ 18.2% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก; จากการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุน ใน ผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 66 ปี พบอาการร้อนวูบวาบ 10.6 % ในผู้ป่วยที่ได้รับเซลวิสต้า และ 7.1 % ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) อาการเหล่านี้พบได้บ่อยในช่วง 6 เดือนแรกของการใช้ยา และแทบไม่เกิด อาการเหล่านี้อีกหลังจาก ผ่านช่วงเวลานี้ไปแล้ว

จากการศึกษาผู้หญิงหมดประจำเดือนจำนวน 10,101 คนที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดลือดหัวใจ (RUTH) การเกิดภาวะหลอดเลือดขยาย (ร้อนวูบวาบ) พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา raloxifene 7.8% และยาหลอก 4.7%
จากทุกการศึกษาที่เทียบกับยาหลอกพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลวิสต้า เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน รวมถึงหลอดเลือดดำที่อยู่ส่วนลึกอุดตัน, หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน และหลอดเลือดดำที่จอภาพที่ตาอุดตัน เกิดขึ้น บ่อย 0.8% หรือ 3.22 รายต่อ 1000 patient years มีค่า relative risk 1.60 (CI 0.95, 2.71) เมื่อเทียบกับยาหลอก พบว่ามีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในช่วงสี่เดือนแรกของการรักษาพบรายงานการเกิด หลอดเลือดดำที่ผิวหนังอักเสบ (superficial vein thrombophlebitis) น้อยกว่า 1%
ในการศึกษา RUTH เหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในกลุ่มที่ได้รับ raloxifene พบความถี่ประมาณ 2.0% หรือ 3.88 รายต่อผู้ป่วย 1,000 คนต่อปี ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบความถี่ประมาณ 1.4% หรือ 2.70 รายต่อผู้ป่วย 1,000 คนต่อปี สัดส่วนอันตรายของการเกิดเหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในการศึกษา RUTH เป็น HR = 1.44 (1.06 – 1.95) ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบที่มีลิ่มเลือดในกลุ่มที่ได้รับ raloxifene พบความถี่เป็น 1% และในกลุ่มยาหลอกเป็น 0.6%
ในการศึกษา RUTH ยา raloxifene ไม่มีผลต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้หญิงที่ได้รับยา raloxifene พบอัตราการตายเพิ่มขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมอง อุบัติการณ์การตายของโรคหลอดเลือดในสมองในผู้หญิง 1,000 คน ที่ได้รับยา raloxifene เป็น 2.2 ต่อปี และยาหลอก 1.5 ต่อปี (โปรดดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง) จากการติดตามการใช้ยาผู้หญิงที่ได้รับยาโดยเฉลี่ย 5.6 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา raloxifene มีการตายเนื่องจากโรคหลอดเลือดสมอง 59 ราย (1.2%) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกมี 39 คน (0.8%)
พบอาการปวดเกร็งที่ขา (ในการศึกษาการป้องกันภาวะกระดูกพรุน พบ 5.5% ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้าและ 1.9% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก; ในการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุน พบ 9.2% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเซลวิสต้า และ 6.0 % ในผู้ที่ได้รับยาหลอก)
ในการศึกษา RUTH อาการปวดเกร็งที่ขาพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene 12.1% และในยาหลอก 8.3%
พบอาการไข้หวัดใหญ่ 16.2% ในผู้ที่ได้รับเซลวิสต้า และ 14.0 % ในผู้ที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่มีอัตราการเกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (P>0.05) แต่มีความสัมพันธ์กับขนาดยาคือ อาการบวมตามปลายมือปลายเท้า โดยจากการศึกษาการป้องกันภาวะกระดูกพรุนพบ 3.1% ในผู้ที่ ได้รับเซลวิสต้า และ 1.9% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก และจากการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุน พบ 7.1 % ในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับเซลวิสต้า และ 6.1 % ในผู้ที่ได้รับยาหลอก
ในการศึกษา RUTH ภาวะบวมบริเวณแขนและขาพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene 14.1% และในยาหลอก 11.7% ซึ่งเป็นค่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบปริมาณเกล็ดเลือดลดลงเล็กน้อย (6-10%) ระหว่างใช้ยา raloxifene ในการศึกษาที่มีการใช้ยาหลอกเป็นตัวควบคุมในการใช้ยา raloxifene ในผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุน พบรายงานเอ็นไซม์ AST และ/หรือ ALT เพิ่มสูงขึ้นปานกลาง ซึ่งยังไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ว่ายา raloxifene เป็นสาเหตุหรือไม่ แต่พบรายงานดังกล่าวในจำนวนน้อยและยังพบได้ในผู้ที่ใช้ยาหลอกด้วย ในการศึกษา RUTH ของผู้หญิงหมดประจำเดือนที่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจเพิ่มมากขึ้น พบอาการไม่พึงประสงค์ของการเกิดโรคนิ่วในถุงน้ำดีในผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene 3.3.% และในยาหลอกเป็น 2.6% ส่วนอัตราการผ่าตัดถุงน้ำดีในผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene (2.3%) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับยาหลอก (2.0%) จากการศึกษาการใช้ยาเซลวิสต้า (ผู้ป่วย 317 ราย) เทียบกับการรักษาโดยให้ฮอร์โมนทดแทนแบบ continuous combined hormone replacement therapy (HRT) (ผู้ป่วย 110 ราย) หรือแบบ cyclic HRT (ผู้ป่วย 205 ราย) พบอุบัติการณ์การเกิดอาการเกี่ยวกับเต้านมและอาการเลือดออกจากมดลูกหรือช่องคลอด ในผู้ที่ได้รับ raloxifene น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน

ข้อมูลทางคลินิก
อาการของหลอดเลือดขยายตัว (อาการร้อนวูบวาบ) พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และค่อยๆเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับ raloxifene

ส่วนใหญ่ของอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาทางคลินิก อยู่ในระดับความรุนแรงเล็กน้อย และอาจไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษา

2 ตารางต่อไปนี้แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและความถี่ของการเกิด จากการได้รับ raloxifene

ตารางที่ 1 ความถี่ของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย raloxifene (60 ม.ก./วัน) เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

การศึกษาทางคลินิก	ความถี่ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ raloxifene	ความถี่ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก
ในสตรีวัยหมดประจำเดือน: รักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน	3.05 ต่อผู้ป่วย 1000 ราย ต่อปี (0.9% อุบัติการณ์การเกิดแบบสะสม)[a]	0.81 ต่อผู้ป่วย 1000 ราย ต่อปี (0.2% อุบัติการณ์การเกิดแบบสะสม)[a]
ในสตรีวัยหมดประจำเดือน: มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจหรือมีความเสี่ยงสูงขึ้นต่ออาการ ทางหลอดเลือดหัวใจ	3.88 ต่อผู้ป่วย 1000ราย ต่อปี (2.0% อุบัติการณ์การเกิดแบบสะสม)[b]	2.70 ต่อผู้ป่วย 1000ราย ต่อปี (1.4% อุบัติการณ์การเกิดแบบสะสม)[b]

[a] ระยะเวลาการให้ยาโดยเฉลี่ย 42 เดือน
[b] ระยะเวลาการให้ยาโดยเฉลี่ย 61 เดือน

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน รวมถึงหลอดเลือดดำที่อยู่ส่วนลึกอุดตัน, หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน ซึ่งภาวะหลอดเลือด ดำอุดตันที่อื่นก็สามารถเกิดขึ้นได้

ตารางที่ 2 ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับ raloxifene (60 ม.ก./วัน) เทียบกับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่ที่เกิดในการใช้ยารักษาภาวะกระดูกพรุน (%)	ความถี่ที่เกิดในการใช้ยาป้องกันภาวะกระดูกพรุน (%)	ความถี่ที่เกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติ โรคหลอดเลือดหัวใจหรือมี ความเสี่ยงสูงขึ้นต่ออาการทาง หลอดเลือดหัวใจ (%)
หลอดเลือดขยายตัว/ ร้อนวูบวาบ	9.7	24.3	7.8
หลอดเลือดดำอักเสบ ที่ผิวตื้นพร้อมกับเกิดลิ่มเลือด	1.3	0.2 [a]	1.0
ตะคริวที่ขา/ กล้ามเนื้อเกร็ง	7.0	5.5	12.1
บวมตามปลายมือ ปลายเท้า	5.2	3.1	14.1
โรคนิ่วน้ำดี (cholelithiasis)	1.5 [b]	1.0 [b]	3.3 [c]

[a] พบการรายงาน 1 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย raloxifene
[b] ผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene เทียบกับยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน
[c] อัตราการตัดถุงน้ำดีในผู้ป่วยที่ได้รับยา raloxifene (2.3%) เทียบกับยาหลอก (2.0%) พบว่าไม่มีความแตกต่างทาง สถิติอย่างมีนัยสำคัญ

4.9 การได้รับยาเกินขนาด
จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาขนาด 600 มก./วัน ในช่วง 8 สัปดาห์ และ 120 มก. ซึ่ง ใช้ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมากกว่า 2500 คน เป็นเวลา 3 ปีได้อย่างปลอดภัย
ข้อมูลหลังจากยาออกสู่ท้องตลาด มีรายงานได้รับยาเกินขนาดน้อยมาก (น้อยกว่า 1 ใน 10,000 หรือ<0.01%) ยาเกินขนาดสูงสุดที่ได้รับรายงานคือ 1.5 กรัมและไม่มีรายงานการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาเกิน ขนาดเกิดขึ้น ในผู้ใหญ่พบว่าอาการที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาในขนาดสูงกว่า 120 ม.ก. ในการรับประทานครั้งเดียวคือ ปวดเกร็งที่ขาและมึนงง ในผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจากการได้รับยาเกินขนาด พบเด็กอายุต่ำากว่า 2 ปีได้รับยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุ โดยขนาดยาสูงสุดที่ได้รับจากการรายงานคือ 180 ม.ก. พบอาการที่เกิดขึ้นคือ เดินเซ (ataxia), มึนงง, อาเจียน, ผื่นขึ้น, ท้องเสีย, กายสั่น และตัวแดงรวมทั้งมี alkaline phosphatase สูงขึ้น ยังไม่มีสารแก้พิษที่จำเพาะของ raloxifene hydrochloride

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์
Raloxifene เป็นอนุพันธ์ของ benzothiophene มีคุณสมบัติเป็น Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) โดยเสริมฤทธิ์และต้านฤทธิ์เอสโตรเจนอย่างเฉพาะเจาะจงในอวัยวะของร่างกายที่ตอบสนองต่อฮอร์โมน เอสโตรเจน
ATC code : G03X C01
Raloxifene มีคุณสมบัติเป็น estrogen agonist ต่อกระดูก และขบวนการเมตาบอลิซึมของ cholesterol บางส่วน (ลด total cholesterol และ LDL-cholesterol) แต่ไม่เป็น estrogen agonist ที่สมองส่วน hypothalamus, มดลูกหรือเต้านม Raloxifene ก่อให้เกิดผลทางชีววิทยาเช่นเดียวกับเอสโตรเจน โดยมีความชอบจับกับ estrogen receptor ที่สูง และควบคุม gene expression ซึ่งการจับกับ receptor นี้ทำให้การแสดงออกของ multiple estrogen-regulated gene ในอวัยวะต่างๆ ส่งผลต่างกันไป ข้อมูลล่าสุดบ่งชี้ว่า estrogen receptor สามารถควบคุม gene expression อย่างน้อย 2 ช่องทาง คือ ligand specific, tissue specific และ/หรือ gene specific
ก. ผลต่อกระดูก
การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนจะทำให้มีการสลายของมวลกระดูก (bone resorption) เพิ่มขึ้น , กระดูกบาง และเพิ่มความเสี่ยงของภาวะกระดูกหัก โดยในช่วง 10 ปี แรกหลังหมด
ประจำเดือนจะมีการสลายตัวของกระดูกอย่างรวดเร็ว เนื่องจากการสร้างกระดูกขึ้นมาทดแทนไม่สมดุลย์กับการ สลายตัวของมวลกระดูก ปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นที่อาจน าไปสู่การเกิดภาวะกระดูกพรุน ได้แก่ การหมดประจำเดือนก่อนวัย, osteopenia, รูปร่างผอมบาง, เป็นชนพื้นเมือง caucasian หรือ asian, มีคนในครอบครัวมีประวัติเป็นโรคกระดูกพรุน
การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนจะลดการสลายตัวของกระดูกที่มากเกินไป โดยจะเกิดการสะสมของ แคลเซียมเพิ่มมากขึ้น ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน เซลวิสต้าจะลดอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกหัก, รักษา เนื้อเยื่อกระดูก และเพิ่ม bone mineral density (BMD) จากปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว เซลวิสต้าจึงมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันภาวะกระดูกพรุนแก่สตรีที่หมด ประจำเดือนแล้วไม่เกิน 10 ปี ที่มี Bone Mineral Density (BMD) ของกระดูกสันหลัง มีค่าต่ำกว่าค่าเบี่ยงเบน มาตรฐานระหว่าง 1.0-2.5 ของค่าเฉลี่ยที่พบในสตรีที่ยังไม่หมดประจำเดือนและมีสุขภาพดี ซึ่งสตรีที่หมด ประจำเดือนเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะกระดูกหักได้ นอกจากนี้ เซลวิสต้ามีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะกระดูกพรุนในสตรีที่มีค่า BMD ของกระดูกสันหลัง ต่ำกว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.5 ของค่าเฉลี่ยที่พบในสตรีที่ยังไม่หมดประจำเดือนและมีสุขภาพดี และ/หรือใช้ในผู้ที่มีภาวะ vertebral fractures แล้ว
1. อุบัติการณ์ของภาวะกระดูกหัก
จากการติดตามผลการใช้ยาในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน 7,705 ราย มีอายุเฉลี่ย 66 ปี และมีภาวะ กระดูกพรุน หรือมีภาวะกระดูกพรุนร่วมกับภาวะกระดูกหัก โดยรักษาด้วยเซลวิสต้าเป็นเวลา 3 ปี พบว่าอุบัติการณ์ เกิด vertebral fracture ลดลง 47% (relative risk 0.53, CI 0.35, 0.79; p < 0.001) และ 31% (relative risk 0.69, CI 0.56, 0.86; p < 0.001) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุน 45 ราย หรือผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนร่วมกับ ภาวะกระดูกหัก 15 ราย จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเซลวิสต้าเป็นเวลา 3 ปีเพื่อป้องกันกระดูกหักหนึ่งที่หรือ มากกว่านั้น จากการศึกษาการรักษาด้วยเซลวิสต้า เป็นเวลา 4 ปี พบว่าอุบัติการณ์เกิด vertebral fracture ลดลง 46% (relative risk 0.54, CI 0.38, 0.75) และ 32% (relative risk 0.68, CI 0.56, 0.83) ในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุน หรือผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนร่วมกับภาวะกระดูกหัก ตามลำดับ จากการศึกษาในปีที่ 4 เท่านั้นพบว่าเซลวิสต้าลดความเสี่ยงในการเกิด vertebral fracture ใหม่ลง 39% (relative risk 0.61, CI 0.43, 0.88) และระหว่างการรักษาในปีที่ 4 ผู้ป่วยได้รับ bisphosphonates, calcitonin และ fluorides ร่วมด้วย จากการศึกษาไม่พบผลต่อ extravertebral fractures ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ได้รับแคลเซียมและวิตามินดี เสริมด้วย ในการศึกษา RUTH มีการประเมินภาวะกระดูกหักทางด้านคลินิกทั้งหมด ซึ่งเป็นจัดเป็น secondary endpoint เซลวิสต้าลดอุบัติการณ์การเกิด vertebral fracture ได้ 35% เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (HR 0.65, CI 0.47, 0.89) ผลลัพธ์ดังกล่าวอาจมีผลทำให้เกิดความสับสนกับความแตกต่างพื้นฐานของความหนาแน่นของกระดูกและการเกิด vertebral fracture ซึ่งไม่มีความแตกต่างในการเกิดอุบัติการณ์ของการเกิด non-vertebral fracture ในระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่ม สามารถใช้ยาร่วมกันระหว่างยา bone-active medication ในช่วงระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด
2. Bone Mineral Density (BMD)
ได้มีการติดตามประสิทธิภาพของเซลวิสต้าสำหรับขนาดรับประทานวันละครั้งเป็นเวลานาน 2 ปี ในสตรีวัย หลังหมดประจำเดือนที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี ซึ่งมีหรือไม่มีมดลูก และสตรีเหล่านี้หมดประจำเดือนแล้ว 2-8 ปี โดย ทำการศึกษาทางคลินิกจากสตรีทั้งหมด 1,764 คน ในสามการศึกษาโดยให้เซลวิสต้ากับยาหลอก และหนึ่งในสาม การศึกษานี้มีสตรีที่ได้รับการผ่าตัดเอามดลูกออก ผลของการศึกษาเหล่านี้พบว่าเซลวิสต้าเพิ่มความหนาแน่นของ มวลกระดูกสะโพกและสันหลัง รวมทั้งมวลกระดูกทั่วร่างกายมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า BMD เพิ่มขึ้น 2% เทียบกับยาหลอก และพบการเพิ่มขึ้นของ BMD เช่นเดียวกันนี้ในการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุน
ในการศึกษาการป้องกันภาวะกระดูกพรุน จำนวนผู้ป่วยที่มี BMD เพิ่มขึ้นหรือลดลงระหว่างการใช้ raloxifene มีดังนี้ : จำนวนผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกที่กระดูกสันหลังลดลง 37%, เพิ่มขึ้น 63%, และจำนวนผู้ป่วยที่มีมวลกระดูกสะโพกทั้งหมดลดลง 29% เพิ่มขึ้น 71%
3. Calcium kinetics
เซลวิสต้าและเอสโตรเจนมีผลต่อการสร้างของกระดูก (bone remodelling) และ calcium metabolism เหมือนกันเซลวิสต้าทำให้การเสื่อมสลายของกระดูกลดลงและมีการสะสมของแคลเซียมเพิ่มมากขึ้น 60 มิลลิกรัมต่อ วัน เนื่องจากปริมาณแคลเซียมที่สูญเสียไปในปัสสาวะลดลง
4. Histomorphometry (bone quality)
จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเซลวิสต้ากับเอสโตรเจน พบว่าเนื้อเยื่อกระดูกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเป็น ปกติ และไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงความบกพร่องของ mineralisation, woven bone หรือ marrow fibrosis Raloxifene ลดการสลายของมวลกระดูกและทำให้เกิดภาวะ bone turnover กลับไปอยู่ในช่วงก่อนที่จะหมด ประจำเดือน ผลต่อกระดูกเหล่านี้แสดงให้เห็นใน การลดลงของระดับ bone turnover maker ในซีรั่มและปัสสาวะ, ลดการสลายของมวลกระดูก จากการศึกษาใน radiocalcium kinetics, ค่า BMD เพิ่มขึ้น และอุบัติการณ์ของภาวะ กระดูกหักลดลง
ข. ผลต่อ lipid metabolism และความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด
จากการศึกษาพบว่าเซลวิสต้าในขนาดวันละ 60 มก. ได้ลดระดับ cholesterol (3-6%) และ LDL cholesterol (4-10%) อย่างมีนัยสำคัญ ในสตรีที่มี cholesterol อยู่ในระดับสูง จะพบการลดลงอย่างมาก ส่วนระดับ HDL cholesterol และ triglyceride ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากใช้ยาไปเป็นเวลา 3 ปี พบว่าเซลวิสต้าได้ลด fibrinogen (6.71%) ในการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุน พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเซลวิสต้า ที่ต้องเริ่มได้รับการ รักษาภาวะไขมันในเลือดต่ำ (hypolipidaemic) จำนวนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุนเป็นเวลา 8 ปี พบว่าไม่มีผลกระทบกับการเกิดความเสี่ยงต่อ อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับการศึกษา RUTH พบว่า ยา raloxifene ไม่มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ต้องทำการรักษา โรคหลอดเลือดสมอง หรือการตายต่างๆ รวมถึงการตายจากหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (สำหรับความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้น (โปรดดูหัวข้อ 4.4) ค่า relative risk ของภาวะหลอดเลือดดำอุดตันระหว่างใช้ยา raloxifene มีค่า 1.60 (CI 0.95, 2.71) เทียบ กับยาหลอก และมีค่า 1.0 (CI 0.3, 6.2) เทียบกับเอสโตรเจนหรือการรักษาแบบฮอร์โมนทดแทน ความเสี่ยงของการ เกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันจะมีมากในช่วงสี่เดือนแรกของการรักษา
ค. ผลต่อเยื่อบุมดลูก
จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าเซลวิสต้า ไม่มีผลกระตุ้นเยื่อบุมดลูกในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน และเมื่อ ศึกษาเทียบกับยาหลอกพบว่า raloxifene ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (spotting หรือ bleeding) หรือภาวะเยื่อบุมดลูกหนาตัวขึ้น
ได้มีการทดสอบ transvaginal ultrasound (TVUs) เกือบ3,000 ครั้ง ในสตรี 831 คนที่ได้รับยาขนาดต่างๆ พบว่าผู้ที่ได้รับ raloxifene มีความหนาของเยื่อบุมดลูกคงที่ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกับในผู้ที่ได้รับยาหลอก หลังจากใช้ยาแล้ว 3 ปี พบว่าผู้ที่ได้รับเซลวิสต้า 60 มก./วัน มีความหนาของเยื่อบุมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 มม. ซึ่งวัดโดยการทดสอบ transvaginal ultrasoundโดยพบประมาณ 1.9% ในสตรี 211 คน เทียบกับ 1.8% ใน สตรี 219 คนที่ได้รับยาหลอก
ไม่พบความแตกต่างระหว่าง raloxifene และยาหลอกเกี่ยวกับภาวะเลือดออกจากช่องคลอด จากการตัดเนื้อเยื่อของเยื่อบุมดลูกมาตรวจสอบหลังจากใช้ยาเซลวิสต้า 60 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบว่าเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัว
นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาในขนาดยา 2.5 เท่าของขนาดปกติต่อวัน ไม่พบหลักฐาน การเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวและไม่พบว่าปริมาตรของมดลูกเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด
ในการศึกษาการรักษาภาวะกระดูกพรุนได้มีการตรวจความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกปีละครั้งในกลุ่ม ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (1644 ราย) เป็นระยะเวลา 4 ปี พบว่าความหนาของเยื่อบุโพรงมดลูกในผู้ที่ได้รับเซล วิสต้า ไม่มีความแตกต่างจากเดิมหลังจากได้รับยาไป 3 ปี และไม่มีความแตกต่างระหว่างเซลวิสต้ากับยาหลอก เกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกจากช่องคลอด หรือสารคัดหลั่งที่ถูกขับออกมาจากช่องคลอด
พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดรักษามดลูกหย่อนตัว ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาเซลวิสต้า มีจำนวน น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก
ข้อมูลความปลอดภัยหลังจากใช้ยา 3 ปี พบว่า raloxifene ไม่ได้เพิ่มการเกิดอุ้งเชิงกรานหย่อนยาน และการผ่าตัดอุ้งเชิงกรานหลังจากใช้ยาเป็นเวลา 4 ปี พบว่า raloxifene ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูก หรือ มะเร็งรังไข่ในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่ได้รับการรักษาด้วย raloxifene เป็นเวลา 4 ปี พบรายงานเกิดเนื้องอก ในเยื่อบุมดลูกชนิด benign endometrial polyps 0.9% เทียบกับที่พบในผู้ที่ได้รับยาหลอก 0.3%
ง. ผลต่อเต้านม
เซลวิสต้าไม่มีผลในการกระตุ้นเนื้อเยื่อเต้านม และไม่มีความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอกในด้านของ ความถี่และความรุนแรงของอาการผิดปกติของเต้านม (ไม่มีอาการบวม, ตึง คัด หรือ ปวดบริเวณเต้านม)
ในการศึกษารักษาภาวะกระดูกพรุนเป็นเวลา 4 ปี (ผู้ป่วย 7705 ราย) พบว่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้า นมโดยรวมลดลง 62% (relative risk 0.38, CI 0.21, 0.69), ความเสี่ยงของ invasive breast cancer ลดลง 71% (relative risk 0.29, CI 0.13, 0.58) และความเสี่ยงของ invasive estrogen receptor (ER) positive breast cancer ลดลง 79% (relative risk 0.21, CI 0.07, 0.50) เซลวิสต้าไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด ER negative breast cancer ซึ่งข้อสังเกตนี้สนับสนุนข้อมูลที่ว่า raloxifene ไม่เสริมฤทธิ์เอสโตรเจนต่อเนื้อเยื่อเต้านม ยังไม่ทราบ ผลกระทบของเซลวิสต้าต่อมะเร็งเต้านมในการใช้ยาเกินกว่า 4 ปี
Raloxifene ไม่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนเนื้อเยื่อของเต้านม จากผลการศึกษาแบบควบคุม เมื่อให้ยา raloxifeneเทียบกับยาหลอก พบว่าความถี่และความรุนแรงของอาการเกี่ยวกับเต้านม (breast symptoms) ไม่มีความแตกต่างกัน และยังพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิดแพร่กระจายลดลง ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย raloxifene
จ. ผลต่อการรับรู้และการตัดสินใจ
ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผลต่อการรับรู้และการตัดสินใจ

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์
การดูดซึม
Raloxifene ถูกดูดซึมได้เร็วภายหลังรับประทาน โดยถูกดูดซึมประมาณ 60% และมีค่า absolute bioavailability 2% โดยยาจะเกิด presystemic glucuronidation ค่อนข้างสูง
เวลาของการเกิดความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาเฉลี่ยและ bioavailability เป็นผลมาจาก systemic interconversion และ enterohepatic cycling ของ raloxifene และ glucuronide metabolites ของยา
การกระจายตัว
Raloxifene กระจายไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกายได้มาก ค่า volume of distribution ไม่ขึ้นกับขนาดยา และจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง (98-99%)
เมตาบอลิซึม
Raloxifene ผ่านกระบวนการ extensive first-pass metabolism ได้เป็น glucuronide conjugates ได้แก่ raloxifene-4´-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide และ raloxifene-6,4´diglucuronide ไม่พบสารเมตาบอไลท์ อื่นนอกจากนี้ ความเข้มข้นของ Raloxifene จะน้อยกว่า 1% ของความเข้มข้นรวมระหว่าง Raloxifene และ glucuronide metalbolites ระดับของ raloxifene จะเกิดการเปลี่ยนแปลงกลับไปกลับมาโดย enterohepatic cycling ดังนั้นค่าครึ่งชีวิตจึงยาวถึง 27.7 ชม. ผลจากการศึกษาการให้ยาครั้งเดียวสามารถทำนายค่าเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาซ้ำได้ พื้นที่ใต้กราฟของปริมาณยาที่เพิ่มขึ้นจากการให้ยาซ้ำระหว่างความเข้มข้นในพลาสมากับเวลา (AUC) ลดลงเล็กน้อยจากสัดส่วนโดยตรงที่ควรเพิ่มขึ้น
การขับออก
ส่วนใหญ่ของ raloxifene และ glucuronide metabolites ถูกขับออกภายใน 5 วัน โดยขับออกทางอุจจาระ และน้อยกว่า 6% ถูกขับออกทางปัสสาวะ
ในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ
ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
เนื่องจากน้อยกว่า 6% ของยาถูกขับออกทางปัสสาวะและจากการศึกษาพบว่า ค่า creatinine clearance ที่ ปรับเปลี่ยนไปเนื่องจากน้ำหนัก (Lean body mass) ลดลง 47% ส่งผลให้ raloxifene clearance ลดลง 17% และ raloxifene conjugate clearance ลดลง 15%
ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยตับแข็งและผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) เทียบกับคนสุขภาพดี พบว่าความเข้มข้นของ raloxifene สูงกว่าปกติ 2.5 เท่า และสัมพันธ์กับความเข้มข้นของ bilirubin

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยในการศึกษาก่อนคลินิก
จากการศึกษาการก่อมะเร็งในหนู (rats) เป็นเวลา 2 ปี พบว่ามีอุบัติการณ์เนื้องอกในรังไข่ชนิด granulosa/theca cell origin เพิ่มขึ้น เมื่อให้ยาในขนาดสูง (279 มก./กก./วัน) ปริมาณยาในร่างกาย (AUC) ของ raloxifene จากขนาดยานี้มีค่าประมาณ 400 เท่าของค่าที่พบในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่ได้รับยาขนาด 60 มก. การศึกษาการก่อมะเร็งในหนู (mice) เป็นเวลา 21 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด testicular interstitial cell tumours และ prostatic adenomas และ adenocarcinomas เพิ่มขึ้นในหนูเพศผู้เมื่อให้ยาขนาด 41 หรือ 210 มก./ กก. และเกิด prostatic leiomyoblastoma เมื่อให้ยาขนาด 210 มก./กก.
ในหนู (mice) เพศเมีย พบอุบัติการณ์เกิดเนื้องอกในรังไข่เพิ่มขึ้น เมื่อให้ยาขนาด 9 ถึง 242 มก./กก. (0.3 ถึง 32 เท่าของ AUC ในคน) ซึ่งรวมถึง benign และ malignant tumors ของ granulosa/theca cell origin และ benign tumors ของ epithelial cell origin ซึ่งการศึกษาในหนูเพศเมียนี้ได้ศึกษาในช่วงที่หนูอยู่ในระยะเจริญพันธุ์ ซึ่งรังไข่มีการตอบสนองอย่างสูงต่อการกระตุ้นของฮอร์โมน ซึ่งภาวะนี้เกิดตรงกันข้ามกับรังไข่ของสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นของฮอร์โมนที่เกี่ยวกับการสืบพันธุ์
จากการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า raloxifene ไม่ก่อให้เกิดพิษต่อสารพันธุกรรม ผลต่อขบวนการสืบพันธุ์และพัฒนาการที่พบมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ raloxifene ใน
การศึกษาให้ยาขนาด 0.1-10 มก./กก./วัน แก่หนู (rats) เพศเมีย พบว่า raloxifene จะไปรบกวนระยะ estrous cycles แต่เมื่อหยุดยาแล้วไม่พบความล่าช้าของการปฏิสนธิ แม้ว่าหนูแรกเกิดจะมีขนาดตัวเล็กลง เพิ่มระยะเวลาตั้ง ท้องและเปลี่ยนแปลงระยะเวลาพัฒนาการของตัวอ่อน เมื่อให้ยาแก่หนูเพศเมียที่ผสมพันธุ์แล้วในช่วงก่อนที่จะเกิด การฝังตัวของตัวอ่อน จะก่อให้เกิดการขัดขวางหรือทำให้ขบวนการฝังตัวล่าช้า ส่งผลให้ระยะเวลาตั้งท้องเพิ่มขึ้น ขนาดของหนูแรกเกิดลดลงแต่พัฒนาการของลูกหนูจนถึงระยะหย่านมไม่เปลี่ยนแปลง
ในการศึกษาผลต่อตัวอ่อนในกระต่ายและหนู (rats) พบว่าในกระต่ายมีการแท้งเกิดขึ้น และมีความผิดปกติ เล็กน้อยของ ventricular septum (ให้ยา ≥ 0.1 มก./กก.) และ hydrocephaly (ให้ยาขนาด ≥ 10 มก./กก.)
ในหนูพบพัฒนาการของตัวอ่อนเป็นไปช้าลง กระดูกซี่โครงคดงอและไตเป็นโพรง (ให้ยา ≥1 มก./กก.) Raloxifene มีฤทธิ์เป็น potent antiestrogen ในมดลูกหนูและป้องกันการเจริญของ estrogen-dependent mammary tumors ในหนู rats และ mice

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ส่วนประกอบ
เม็ดยา ประกอบด้วย Povidone, polysorbate 80, anhydrous lactose, lactose monohydrate, crospovidone, magnesium stearate
สารเคลือบเม็ดยา ประกอบด้วย Titanium dioxide (E171), polysorbate 80, hypermellose, macrogol 400, carnauba wax
6.2 การเข้ากันไม่ได้ของยา
ยังไม่มีข้อมูล
6.3 อายุยา
โปรดดูที่ฉลาก
6.4 การเก็บรักษา
เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ในที่แห้ง ห้ามแช่แข็ง ป้องกันจากความร้อนและแสง
6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ
ยาเซลวิสต้าบรรจุในแผง PVC blister, Aclar blister หรือใน high density polyethylene bottles
แบบกล่องบรรจุแผงบลิสเตอร์กล่องละ 14, 28 หรือ 84 เม็ด แบบขวดบรรจุ ขวดละ 100 เม็ด

6.6 คำแนะนำการใช้และการจัดการ
ไม่มีคำแนะนำพิเศษ

7. นำเข้าโดย บริษัท อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา: โปรดดูที่ฉลาก

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา: 6 สิงหาคม 2563

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร: กรกฎาคม 2564