

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raloxifen Teva 60 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid svarende til 56 mg raloxifen fri base.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Hvide til offwhite filmovertrukne, ovale tabletter, præget med tallet "60" på den ene side og "N" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Raloxifen er indiceret til behandling og forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder. En signifikant reduktion af forekomsten af vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer, er påvist.

Når valget mellem raloxifen eller anden behandling, inklusive østrogener, skal tages for den enkelte postmenopausale kvinde, bør menopausale symptomer, effekt på uterus og brystvæv og kardiovaskulære risici og fordele indgå i overvejelserne (se afsnit 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Raloxifen er beregnet til langvarig brug på grund af karakteren af sygdomsprocessen.

Calcium- og D-vitamintilskud anbefales generelt til kvinder med lav calciumindtagelse via føden.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Raloxifen bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3). Raloxifen bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til mild nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Raloxifen bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Raloxifen bør ikke anvendes til børn uanset alder. Der er ingen relevante indikationer for raloxifen i den pædiatriske population.

Administration Oral administration.

Tabletten kan tages på et hvilket som helst tidspunkt på dagen uden hensyn til måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Må ikke anvendes af fertile kvinder.

Aktive eller tidligere tilfælde af venøs tromboemboli (VTE), inklusive dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

Leverfunktionsnedsættelse inklusive cholestasis.

Svært nedsat nyrefunktion.

Uforklaret uterin blødning.

Raloxifen bør ikke anvendes af patienter med tegn eller symptomer på endometrie-cancer, da sikkerheden ved anvendelse hos denne patientgruppe ikke er tilstrækkeligt undersøgt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Raloxifen er forbundet med en øget risiko for venøse tromboemboliske sygdomme, der er i samme størrelsesorden som den risiko, der er rapporteret for gængs brug af hormonal substitutionsterapi. Fordele og risici bør afvejes hos patienter med risiko for venøs tromboemboli af enhver ætiologi. Raloxifen bør seponeres i tilfælde af sygdom eller omstændigheder, som vil medføre en længere periode med immobilisering. Seponering bør ske hurtigst muligt i tilfælde af sygdom eller fra 3 dage før immobilisering vil finde sted. Behandlingen bør ikke genoptages før de omstændigheder, som medførte immobilisering, er ovre, og patienten er fuldt mobiliseret.

I et forsøg med postmenopausale kvinder med dokumenteret koronar hjertesygdom eller forhøjet risiko for koronar hjertesygdom påvirkede raloxifen ikke forekomsten af hjerteinfarkt, indlæggelser med akut koronar hjertesygdom, total dødelighed, medregnet total kardiovaskulær dødelighed, eller slagtilfælde sammenlignet med placebo. Der var dog en øget dødelighed som følge af slagtilfælde hos kvinder, der fik raloxifen. Hyppigheden af død som følge af slagtilfælde var 1,5 pr. 1000 kvinder pr. år for placebo mod 2,2 pr. 1000 kvinder pr. år for raloxifen. Dette bør tages i betragtning, når der ordineres raloxifen til postmenopausale kvinder, der tidligere har haft slagtilfælde eller har andre signifikante risikofaktorer for slagtilfælde, såsom transitorisk cerebral iskæmi eller atrieflimren.

Der foreligger intet bevis for endometrieproliferation. Enhver uterin blødning, som forekommer under behandling med raloxifen, er derfor uventet og bør undersøges grundigt af en specialist. De to hyppigste diagnoser, som var relaterede til uterin blødning under behandling med raloxifen, var endometriatrofi og benigne endometriepolypper. Hos postmenopausale kvinder, som var i raloxifen-behandling i 4 år, blev benigne endometriepolypper rapporteret hos 0,9 % i forhold til 0,3 % hos kvinder, som var i placebo-behandling.

Raloxifen metaboliseres hovedsageligt i leveren. Enkeltdoser af raloxifen, som blev givet til patienter med cirrose og mild leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A), medførte plasmakoncentrationer af raloxifen, som var 2,5 gange højere end hos kontrolgruppen. Denne stigning korrelerede med totale bilirubinkoncentrationer. Indtil sikkerhed og effekt er blevet undersøgt nærmere hos patienter med leverinsufficiens, kan brug af raloxifen ikke anbefales til denne patientgruppe. Hvis der observeres forhøjede værdier af total serumbilirubin, gamma-glutamyltransferase, alkalisk fosfatase, ALAT og ASAT, bør disse parametre overvåges nøje under behandlingen.

Begrænsede kliniske data tyder på at raloxifen kan være forbundet med en mærkbar øgning i serumtriglycerid hos patienter, der tidligere har haft oral østrogeninduceret hypertriglyceridæmi ($> 5,6$ mmol/l). Serumtriglycerid bør overvåges hos patienter med denne sygehistorie når de får raloxifen.

Sikkerheden af raloxifen hos patienter med brystcancer er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Der findes ikke tilgængelige data omkring samtidig brug af raloxifen og midler brugt i behandlingen af tidlig eller avanceret brystcancer. Derfor bør raloxifen først anvendes til behandling eller forebyggelse af osteoporose, når behandlingen af brystcancer inklusive adjuverende behandling er tilendebragt.

Information omkring sikkerhed ved samtidig administration af raloxifen og systemisk østrogen er begrænset. Derfor kan denne anvendelse ikke anbefales.

Raloxifen er ikke effektivt til reduktion af vasodilatation (hedestigninger) eller andre menopausestymptomer, som er forbundet med østrogenmangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af antacida, som indeholder calciumcarbonat, aluminium- eller magnesiumhydroxid, påvirker ikke den systemiske eksponering for raloxifen.

Samtidig administration af raloxifen og warfarin ændrer ikke disse lægemidlers farmakokinetik. Beskedne fald i protrombintiden er imidlertid observeret. Hvis raloxifen gives samtidig med warfarin eller andre coumarinderivater, bør protrombintiden derfor overvåges. Virkninger på protrombintiden kan udvikles over flere uger, hvis raloxifen-behandling påbegyndes hos patienter, som allerede er i antikoagulans-behandling med coumarin.

Raloxifen har ingen effekt på farmakokinetikken af methylprednisolon, administreret som en enkelt dosis.

Raloxifen påvirker ikke steady state AUC af digoxin. Cmax af digoxin øges med mindre end 5 %.

Virkningen af samtidig medicin på raloxifen-plasmakoncentrationer blev evalueret i forsøgene til forebyggelse og behandling af osteoporose. Lægemidler, som hyppigt blev anvendt samtidig med raloxifen, omfattede: paracetamol, nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (såsom acetylsalicylsyre, ibuprofen og naproxen), perorale antibiotika, H1- og H2-antagonister og benzodiazepiner. En klinisk relevant påvirkning af raloxifen-plasmakoncentrationer ved samtidig administration af disse lægemidler blev ikke observeret.

Samtidig brug af vaginale østrogenpræparater var tilladt i det kliniske forsøgsprogram, i givet fald til behandling af atrofiske vaginale symptomer. I forhold til placebo var der ingen øget anvendelse hos de patienter, som blev behandlet med raloxifen.

Raloxifen interagerede ikke *in vitro* med proteinbindingen af warfarin, phenytoin eller tamoxifen.

Raloxifen bør ikke administreres samtidig med colestyramin (eller andre anionbyttere), idet absorptionen og det enterohepatiske kredsløb af raloxifen hermed reduceres signifikant.

Maksimal plasmakoncentration af raloxifen reduceres ved samtidig administration af ampicillin. Eftersom den totale absorption og eliminationshastigheden af raloxifen imidlertid ikke ændres, kan raloxifen administreres samtidig med ampicillin.

Raloxifen øger i beskedent omfang koncentrationerne af hormonbindende globulin, inklusive kønshormonbindende globuliner (SHBG), thyroxinbindende globulin (TBG) og kortikosteroidbindende globulin (CBG) med tilsvarende stigninger i totale hormonkoncentrationer. Disse ændringer påvirker ikke koncentrationerne af frit hormon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Raloxifen må kun anvendes af postmenopausale kvinder.

Raloxifen må ikke anvendes af fertile kvinder. Raloxifen kan medføre fosterskader ved administration til gravide kvinder. Hvis præparatet fejlagtigt anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandling med præparatet, bør patienten informeres om den mulige risiko for fosteret (se afsnit 5.3).

Amning

Det vides ikke, hvorvidt raloxifen udskilles i modermælk. Dets kliniske anvendelse kan derfor ikke anbefales til ammende kvinder. Raloxifen kan påvirke barnets udvikling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Raloxifen påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofil

De vigtigste, kliniske bivirkning, som er rapporteret hos postmenopausale kvinder behandlet med raloxifen, var venøse tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4), som forekom hos færre end 1 % af de behandlede patienter.

b. Tabuleret resumé over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver bivirkninger og frekvenser observeret i behandlings- og forebyggelsesstudier med over 13.000 postmenopausale kvinder sammen med bivirkninger fra postmarketing-rapporter. Behandlingsvarigheden i disse undersøgelser var fra 6 til 60 måneder. Størstedelen af bivirkningerne nødvendiggjorde sædvanligvis ikke ophør af behandlingen.

Frekvenserne fra postmarketing-rapporter blev beregnet ud fra placebo-kontrollerede, kliniske studier (bestående af i alt 15.234 patienter, 7.601 på raloxifen 60 mg og 7.633 på placebo) hos postmenopausale kvinder med osteoporose, etableret koronar hjertesygdom (CHD) eller øget risiko for CHD, uden sammenligning med frekvenserne af bivirkningerne i placebogruppen.

Blandt deltagere i forsøgene til forebyggelse af osteoporose forekom behandlingsophør som følge af enhver bivirkning hos 10,7 % af 581 raloxifen-behandlede patienter og hos 11,1 % af 584 placebo-behandlede patienter. Blandt deltagere i forsøgene til behandling af osteoporose forekom behandlingsophør som følge af enhver bivirkning hos 12,8 % af 2.557 raloxifen-behandlede patienter og hos 11,1 % af 2.576 placebo-behandlede patienter.

Følgende konvention er brugt til klassifikation af bivirkningerne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystemet <i>Ikke almindelig:</i> Trombocytopeni ^a
Nervesystemet <i>Almindelig:</i> Hovedpine, herunder migræne ^a <i>Ikke almindelig:</i> Apopleksi med dødelig udgang
Vaskulære sygdomme <i>Meget almindelig:</i> Vasodilation (hedestigninger) <i>Ikke almindelig:</i> Venøse tromboemboliske tilfælde, inklusive dyb venetrombose, lungeemboli, retinal venetrombose, tromboflebitis i overfladiske vener, arterielle tromboemboliske bivirkninger ^a
Mave-tarm-kanalen <i>Meget almindelig:</i> Gastrointestinale symptomer ^a som kvalme, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi.
Hud og subkutane væv <i>Almindelig:</i> Hududslæt ^a
Knogler, led, muskler og bindevæv <i>Almindelig:</i> Kramper i benene
Det reproduktive system og mammae <i>Almindelig:</i> Lette symptomer i brystet ^a såsom smerter, hævelse og ømhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Meget almindelig:</i> Influenzalignende syndrom <i>Almindelig:</i> Perifert ødem
Undersøgelser <i>Meget almindelig:</i> Forhøjet blodtryk ^a

^a Term(er) inkluderet på baggrund af postmarketing erfaringer.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sammenlignet med placebo-behandlede patienter var forekomsten af vasodilatation (hedestigninger) let øget hos patienter, som blev behandlet med raloxifen (kliniske lægemiddelforsøg til forebyggelse af osteoporose, 2 til 8 år postmenopausal, 24,3 % for raloxifen og 18,2 % for placebo; kliniske lægemiddelforsøg til behandling af osteoporose, gennemsnitlig alder på 66 år, 10,6 % for raloxifen og 7,1 % for placebo). Denne bivirkning var mest almindelig i de første 6 måneder af behandlingen og forekom derefter sjældent på ny.

I et forsøg med 10.101 postmenopausale kvinder med dokumenteret koronar hjertesygdom eller med forhøjet risiko for koronartilfælde (RUTH), var forekomsten af vasodilatation (hedeture) 7,8 % hos raloxifenbehandlede patienter og 4,7 % hos placebo-behandlede patienter.

I alle placebo-kontrollerede kliniske lægemiddelforsøg med raloxifen mod osteoporose forekom venøse tromboemboliske tilfælde, inklusive dyb venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose, med en frekvens på ca. 0,8 % eller 3,22 tilfælde pr. 1.000 patientår. En relativ risiko på 1,60 (konfidensinterval 0,95-2,71) blev observeret hos raloxifen-behandlede patienter i forhold til placebo. Risikoen for et tromboembolisk tilfælde var størst i de første fire måneder af behandlingen. Tromboflebitis i overfladiske vener forekom med en frekvens på mindre end 1 %.

I RUTH-forsøget forekom venøse tromboemboliske tilfælde med en frekvens på ca. 2,0 % eller 3,88 tilfælde pr. 1000 patientår i raloxifen-gruppen og 1,4 % eller 2,7 tilfælde pr. 1000 patientår i placebo-gruppen. Risikoforholdet (= hazard ratio) for alle VTE-tilfælde i RUTH-forsøget var HR = 1,44 (1,06-1,95). Tromboflebitis i overfladiske vener forekom med en frekvens på 1 % i raloxifen-gruppen og 0,6 % i placebo-gruppen.

I RUTH-studiet, påvirkede raloxifen ikke forekomsten af slagtilfælde, sammenlignet med placebo. Der var dog en øget dødelighed som følge af apopleksi hos kvinder, der fik raloxifen. Hyppigheden af død som følge af apopleksi var 2,2 pr. 1.000 kvinder pr. år for raloxifen mod 1,5 pr. 1.000 kvinder pr. år for placebo (se pkt. 4.4). I løbet af en gennemsnitlig opfølgningsstid på 5,6 år døde 59 (1,2 %) raloxifen-behandlede kvinder af et apopleksi sammenlignet med 39 (0,8%) placebo-behandlede kvinder.

En anden observeret bivirkning var kramper i benene (5,5 % for raloxifen og 1,9 % for placebo blandt deltagere i forsøgene til forebyggelse og 9,2 % for raloxifen og 6,0 % for placebo blandt deltagere i forsøgene til behandling). I RUTH-forsøget blev kramper i benene observeret hos 12,1 % af de raloxifen-behandlede patienter og hos 8,3 % af de placebo-behandlede patienter.

Influenzalignende syndrom blev rapporteret af 16,2 % af de patienter, som blev behandlet med raloxifen, og af 14,0 % af de patienter, som blev behandlet med placebo.

Der blev set endnu en ændring, som ikke var statistisk signifikant ($p > 0,05$), men som viste en signifikant dosistendens. Dette var perifert ødem, som forekom med en hyppighed på 3,1 % for raloxifen og 1,9 % for placebo blandt deltagere i forsøgene til forebyggelse og med en hyppighed på 7,1 % for raloxifen og 6,1 % for placebo blandt deltagere i forsøgene til behandling.

I RUTH-forsøget forekom perifert ødem hos 14,1 % af de raloxifen-behandlede patienter og hos 11,7 % af de placebo-behandlede patienter, hvilket var statistisk signifikant. Let nedsatte (6-10 %) trombocytter er rapporteret under behandling med raloxifen i placebo-kontrollerede kliniske forsøg med raloxifen mod osteoporose.

Sjældne tilfælde af moderate stigninger af ASAT og/eller ALAT, hvor en kausal sammenhæng med raloxifen ikke kan udelukkes, er observeret. En tilsvarende frekvens af stigninger blev observeret hos placebo-behandlede patienter.

I et forsøg (RUTH) med postmenopausale kvinder med dokumenteret koronar hjertesygdom eller med forhøjet risiko for koronartilfælde, sås cholelithiasis som en yderligere bivirkning hos 3,3 % af de patienter, der blev behandlet med raloxifen, mens tallet var 2,6 % for patienterne, der fik placebo. Kolecystektomi-hyppigheden for raloxifen (2,3 %) var ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo (2,0 %).

Raloxifen (n = 317) blev i visse kliniske lægemiddelforsøg sammenlignet med hormonal substitutions-terapi, som blev givet som kontinuerlig (n = 110) eller cyklisk (n = 205) kombinationsbehandling. Forekomsten af brystsymptomer og uterin blødning var hos raloxifen-behandlede kvinder signifikant lavere end hos kvinder, som blev behandlet med den ene eller anden form for hormonal substitutions-behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V***](#).

4.9 Overdosering

I nogle kliniske forsøg blev der givet daglige doser op til 600 mg i 8 uger og 120 mg i 3 år. I de kliniske forsøg var der ikke rapporter om tilfælde med overdosering af raloxifen.

Hos voksne patienter, der tog mere end 120 mg på én gang, omfattede de rapporterede symptomer kramper i benene og svimmelhed.

I ulykkestilfælde med overdosering hos børn under 2 år har den maksimale rapporterede dosis været 180 mg. Hos børn omfatter de rapporterede symptomer ataksi, svimmelhed, opkastning, udslæt, diarre, rysten og rødmen samt stigning i alkalisk fosfatase.

Den højeste overdosering har været på ca. 1,5 gram. Der er ikke rapporteret om død som følge af overdosering.

Der er ingen specifik antidot til raloxifenhydrochlorid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektiv østrogenreceptormodulator, ATC-kode: G03XC01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Som en selektiv østrogenreceptormodulator (SERM) har raloxifen selektiv agonistisk eller antagonistisk effekt på væv, som påvirkes af østrogen. Raloxifen virker som en agonist på knoglevæv og virker delvist på kolesterol-metabolisme (fald i total og LDL-kolesterol), men ikke på hypothalamus eller på uterint væv eller brystvæv.

De biologiske virkninger af raloxifen er ligesom for østrogen medieret gennem binding med høj affinitet til østrogenreceptorer samt regulering af genekspression. Denne binding resulterer i differentieret ekspression af flere østrogen-regulerede gener i forskelligt væv. Nye data tyder på, at østrogenreceptoren kan regulere ekspression af gener via mindst to forskellige mekanismer, som er ligand-, vævs- og/eller genspecifikke.

a) Effekt på knoglevæv

Den aftagende produktion af østrogen i menopausen, medfører en markant forøgelse af knogle-resorptionen, knogletabet og risikoen for frakturer. Knogletabet forløber særligt hurtigt i løbet af de første 10 år efter menopausen, fordi den kompenserende knogledannelse ikke er tilstrækkelig til at opveje knogleresorptionen. Andre risikofaktorer, som kan føre til udvikling af osteoporose, inkluderer tidlig menopause, osteopeni (mindst 1 SD under maksimal knoglemasse), spinkel legemsbygning, kaukasisk eller asiatisk oprindelse og familiær disposition for osteoporose. Substitutionsbehandling modvirker som regel den ekscessive knogleresorption. Hos postmenopausale kvinder med osteoporose reducerer raloxifen forekomsten af vertebrale frakturer, bevarer knoglemassen og øger knoglemineraltætheden (BMD).

Baseret på disse risikofaktorer er osteoporoseforebyggelse med raloxifen indiceret hos kvinder inden for ti år efter menopausen med BMD af rygsøjlen mellem 1,0 og 2,5 SD under middelværdien for en normal ung population, under hensyntagen til deres høje livstidsrisiko for osteoporotiske frakturer. Ligeledes er raloxifen indiceret til behandling af osteoporose eller etableret osteoporose hos kvinder med BMD af rygsøjlen på 2,5 SD under middelværdien for en normal ung population og/eller med vertebrale frakturer, uanset BMD.

i) Forekomst af frakturer. I en undersøgelse af 7.705 postmenopausale kvinder med en gennemsnitlig alder på 66 år og med osteoporose eller osteoporose med en eksisterende fraktur, reducerede 3 års behandling med raloxifen forekomsten af vertebrale frakturer med henholdsvis 47 % (relativ risiko 0,53, konfidensinterval 0,35-0,79; $p < 0,001$) og 31 % (relativ risiko 0,69, konfidensinterval 0,56-0,86; $p < 0,001$). Det vil være nødvendigt at behandle 45 kvinder med osteoporose eller 15 kvinder med osteoporose med en eksisterende fraktur med raloxifen i 3 år for at afværge en eller flere vertebrale frakturer. Behandling med raloxifen i 4 år reducerede forekomsten af vertebrale frakturer med 46 % (relativ risiko 0,54, konfidensinterval 0,38-0,75) og 32 % (relativ risiko 0,68, konfidensinterval 0,56-0,83) hos patienter med henholdsvis osteoporose eller osteoporose med en eksisterende fraktur. I det fjerde år alene reducerede raloxifen risikoen for nye vertebrale frakturer med 39 % (relativ risiko 0,61, konfidensinterval 0,43-0,88). En effekt på ikke-vertebrale frakturer er ikke påvist. Fra det 4. års til det 8. års behandling måtte patienterne samtidig bruge

bisphosphonater, calcitonin og fluorid, og alle patienter i denne undersøgelse fik calcium- og D-vitamin tilskud.

I RUTH-forsøget blev de samlede kliniske frakturer indsamlet som et sekundært endpoint. Raloxifen nedsatte forekomsten af kliniske vertebrale frakturer med 35 % sammenlignet med placebo (HR 0,65, konfidensinterval 0,47-0,89). Disse resultater kan være blevet forstyrret af baselineforskelle i BMD og vertebrale frakturer. Der var ingen forskel mellem behandlingsgrupperne mht. forekomst af nye ikke-vertebrale frakturer. Under hele forsøgets længde var det tilladt samtidigt at bruge anden medicin med virkning på knoglerne.

ii) Knoglemineraltæthed (BMD): Effekten af raloxifen én gang dagligt blev hos postmenopausale kvinder med eller uden uterus, og som var op til 60 år gamle, fastlagt over en to-årig behandlingsperiode. Kvinderne havde været postmenopausale i 2 til 8 år. Tre lægemiddelforsøg inkluderede 1.764 postmenopausale kvinder, som blev behandlet med raloxifen og calcium eller placebo suppleret med calcium. I et af disse lægemiddelforsøg var kvinderne tidligere blevet hysterektomeret. Raloxifen øgede knoglemineraltætheden i hofte og rygsøjle samt knoglemassen i hele kroppen signifikant i forhold til placebo. Denne øgning var sædvanligvis en 2 % øgning af BMD i forhold til placebo. En tilsvarende øgning af BMD blev observeret i forsøgspopulationen, der modtog raloxifen i op til 7 år. I forsøgene til forebyggelse af osteoporose var den procentdel af forsøgspersoner, som oplevede en forøgelse eller en reduktion af BMD under behandling med raloxifen, henholdsvis 37 % og 63 % for rygsøjlen og henholdsvis 29 % og 71 % for hoften.

iii) Calcium-kinetik. Raloxifen og østrogen påvirker knogleombygningen og calciummetabolismen på samme måde. Raloxifen var forbundet med reduceret knogleresorption og en gennemsnitlig positiv forskydning af calciumbalancen på 60 mg pr. dag, hovedsagelig som følge af nedsat calciumtab med urinen.

iv) Histomorfometri (knoglekvalitet). I en sammenlignende undersøgelse med raloxifen over for østrogen var patienternes knoglevæv under begge behandlinger histologisk normalt uden tegn på mineraliseringsdefekter, ikke-lamellær knogle (woven bone) eller knoglemarvsfibrose.

Raloxifen nedsætter knogleresorptionen. Denne virkning på knoglevævet manifesteres som reduktioner i serum- og urinkoncentrationerne af knogleomsætningsmarkører, reduktioner i knogleresorptionen baseret på kinetiske undersøgelser med radioaktivt mærket calcium, stigninger i BMD og reduktioner i forekomsten af frakturer.

b) Effekt på lipidmetabolisme og kardiovaskulær risiko

Kliniske lægemiddelforsøg har vist, at en daglig dosis af raloxifen på 60 mg signifikant nedsatte total kolesterol (3-6 %) og LDL-kolesterol (4-10 %). De kvinder, som havde de højeste baseline kolesterol-koncentrationer, oplevede også de største reduktioner. Koncentrationerne af HDL-kolesterol og triglycerid ændredes ikke signifikant. Efter 3 års behandling reducerede raloxifen fibrinogen (6,71 %). I osteoporosebehandlingsundersøgelsen havde signifikant færre raloxifen-behandlede patienter behov for påbegyndelse af lipidsænkende behandling i forhold til placebo.

Raloxifenbehandling i 8 år havde ingen signifikant effekt på risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter, der medvirkede i osteoporosebehandlingsforsøget. Tilsvarende sås i RUTH-forsøget, at raloxifen ikke påvirkede hyppigheden af hjerteinfarkt, indlæggelse på grund af akut hjertesygdom, slagtilfælde eller samlet dødelighed, inklusive samlet kardiovaskulær dødelighed set i forhold til placebo (for forhøjet risiko for fatalt slagtilfælde, se pkt. 4.4).

Den relative risiko for venøse tromboemboliske tilfælde, som er observeret under raloxifen-behandling, var 1,60 (konfidensinterval 0,95-2,71) i forhold til placebo og 1,0 (konfidensinterval 0,3-6,2) i forhold til østrogen eller hormonal substitutionsterapi. Risikoen for tromboemboliske tilfælde var størst i de første fire måneder af behandlingen.

c) *Effekt på endometriet og på bækkenbunden*

I kliniske lægemiddelforsøg stimulerede raloxifen ikke det postmenopausale endometrium. Sammen-lignet med placebo, var raloxifen ikke forbundet med pletblødning, blødning eller endometriehyperplasi. Omtrent 3.000 transvaginale ultralydsundersøgelser (TVU) fra 831 kvinder i alle dosisgrupper blev vurderet. Raloxifen-behandlede kvinder havde en endometrietykkelse, som ikke var forskellig fra placebo. Efter 3 års behandling blev en øgning af endometrietykkelsen på mindst 5 mm, målt med transvaginal ultralyd, observeret hos 1,9 % af de 211 kvinder, som blev behandlet med raloxifen 60 mg/dag, sammenlignet med 1,8 % af de 219 kvinder, som blev behandlet med placebo. Der var ingen forskel mellem raloxifen- og placebogruppen med hensyn til forekomsten af rapporteret uterin blødning.

Endometriebiopsier, som blev taget efter seks måneders behandling med raloxifen 60 mg/dag, viste non-proliferative endometrier hos alle patienter. Endvidere viste en undersøgelse med 2,5 gange den anbefalede daglige dosis af raloxifen ingen tegn på endometrieproliferation og ingen forøgelse af livmoderstørrelse.

I osteoporosebehandlingsundersøgelsen blev endometrietykkelsen evalueret årligt i 4 år i en under-gruppe af undersøgelsespopulationen (1.644 patienter). Målinger af endometrietykkelsen hos raloxifen-behandlede kvinder afveg ikke fra baseline efter 4 års behandling. Der var ingen forskel mellem raloxifen- og placebo-behandlede kvinder i forekomsten af vaginal blødning (pletblødning) eller vaginalt udflåd. Færre raloxifen-behandlede kvinder havde behov for et operativt indgreb for uterint prolaps end placebo-behandlede kvinder. Sikkerhedsdata baseret på 3 års raloxifenbehandling indikerer, at raloxifenbehandling ikke forøger svækkelse af bækkenbunden samt risikoen for et operativt indgreb i bækkenbunden.

Efter 4 år har raloxifen ikke øget risikoen for endometrie- eller ovariecancer. Hos postmenopausale kvinder, som var i raloxifenbehandling i 4 år, blev benigne endometriepolypper rapporteret hos 0,9 % i forhold til 0,3 % hos kvinder, som var i placebo-behandling.

d) *Effekt på brystvæv*

Raloxifen stimulerer ikke brystvæv. I alle placebo-kontrollerede lægemiddelforsøg var der ingen forskel mellem raloxifen og placebo med hensyn til frekvens og sværhedsgrad af brystsymptomer (ingen hævelse, ømhed og brystsmerte).

I løbet af de 4 års osteoporosebehandlingsforsøg (med 7705 patienter), reducerede raloxifen-behandling risikoen for brystcancer i forhold til placebo med 62 % (relativ risiko 0,38, konfidensinterval 0,21-0,69), risikoen for invasiv brystcancer med 71 % (relativ risiko 0,29, konfidensinterval 0,13-0,58) samt risikoen for invasiv østrogenreceptor-positiv brystcancer med 79 % (relativ risiko 0,21, konfidensinterval 0,07-0,50). Raloxifen har ingen indvirkning på risikoen for østrogenreceptor-negativ brystcancer. Disse observationer støtter konklusionen, at raloxifen ikke udviser østrogen agonistaktivitet i brystvæv.

e) *Effekt på kognitiv funktion*

Der er ikke set uønskede virkninger på den kognitive funktion.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Raloxifen absorberes hurtigt efter peroral administration. Ca. 60 % af en peroral dosis absorberes. Præsystemisk glukuronidering er omfattende. Absolut biotilgængelighed af raloxifen er 2 %. Den tid, det tager at nå den gennemsnitlige maksimale plasmakonzentration og biotilgængelighed, afhænger af systemisk interkonvertering og enterohepatisk kredsløb af raloxifen og dets glukuronidmetabolitter.

Fordeling

Raloxifen fordeles i vid udstrækning i organismen. Fordelingsvolumenet er ikke dosisafhængigt. Raloxifen er i høj grad bundet til plasmaproteiner (98-99 %).

Biotransformation

Raloxifen undergår omfattende first pass-metabolisme til glukuronid-konjugater: raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid og raloxifen-6,4'-diglukuronid. Andre metabolitter er ikke identificeret. Raloxifen udgør mindre end 1 % af den samlede koncentration af raloxifen og glukuronidmetabolitter. Koncentrationen af raloxifen opretholdes ved hjælp af det enterohepatiske kredsløb, hvilket resulterer i en plasmahalveringstid på 27,7 timer.

Resultater fra perorale enkeltdoser af raloxifen tyder på flerdosiskinetik. Stigende doser af raloxifen medfører en lidt mindre end proportional øgning af arealet under plasma-tid-koncentrationskurven (AUC).

Elimination

Størstedelen af en dosis af raloxifen og glukuronidmetabolitter udskilles indenfor 5 dage og genfindes primært i fæces. Mindre end 6 % udskilles i urin.

Specielle populationer

Nyreinsufficiens - Mindre end 6 % af den totale dosis elimineres i urinen. I en populations-farmako-kinetisk undersøgelse medførte et 47 % fald i fedtfri legemsvægt-justeret creatinin-clearance et 17 % fald i raloxifen-clearance og et 15 % fald i clearance af raloxifen-konjugater.

Leverinsufficiens - Farmakokinetikken af en enkelt dosis af raloxifen hos patienter med cirrose og mild leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh klasse A) er blevet sammenlignet med raske personer. Plasmakonzentrationerne af raloxifen var ca. 2,5 gange højere end hos kontrolgruppen og korrelerede med bilirubinkonzentrationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I en to-årig carcinogenicitetsundersøgelse af rotter observeredes en øget forekomst af ovarietumorer af granulosa-/thecacelleoprindelse hos højdosis-hunner (279 mg/kg/dag). Systemisk eksponering (AUC) for raloxifen var i denne gruppe ca. 400 gange større end hos postmenopausale kvinder, som fik en dosis på 60 mg. I en 21 måneders carcinogenicitetsundersøgelse af mus sås en øget forekomst af testikulære interstitialcelletumorer og prostataadenomer og -adenocarcinomer blandt hanner, som fik 41 eller 210 mg/kg, og prostataleiomyoblastomer blandt hanner, som fik 210 mg/kg. Hos hunnus, som fik 9 til 242 mg/kg (0,3 til 32 gange AUC hos mennesker), sås en øget forekomst af ovarietumorer, som inkluderede benigne og maligne tumorer af granulosa-/thecacelleoprindelse og benigne tumorer af epitelcelleoprindelse. Hungnavere blev i disse undersøgelser behandlet i løbet af deres reproduktive liv, hvor deres ovarier var funktionelle og meget følsomme for hormonal stimulation. I modsætning til de yderst følsomme ovarier i denne gnavermodel, er det humane ovarium efter menopausen forholdsvist upåvirkeligt af hormonal stimulation.

Raloxifen var ikke genotoksisk i nogen af de omfattende testsystemer, som blev benyttet.

Effekten på forplantning og udvikling hos dyr er i overensstemmelse med den kendte farmakologiske profil af raloxifen. Ved doser på 0,1 til 10 mg/kg/dag til hunrotter afbrød raloxifen østralcykli under

behandlingen, men forsinkede ikke fertile parringer efter behandlingens ophør og reducerede kun marginalt kuldstørrelsen, øgede drægtighedsperioden og ændrede tidspunktet for de neonatale udviklingstrin. Når raloxifen blev givet i præimplantationsperioden forsinkede og afbrød raloxifen embryoimplantationen, hvilket resulterede i forlænget drægtighed og reduceret kuldstørrelse, men påvirkede ikke udviklingen af afkommet i perioden frem til afvænning. Teratogenforsøg blev udført på kaniner og rotter. Hos kaniner sås svangerskabsafbrydelse og en lav forekomst af ventrikelseptumdefekter ($\geq 0,1$ mg/kg) og hydrocephalus (≥ 10 mg/kg). Hos rotter forekom forsinket fosterudvikling, bølgeformede ribben og hulheder i nyrer (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen er et potent antiøstrogen i rotteuterus og forhindrede vækst af østrogen-afhængige mamma-tumorer hos rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Prægelatineret stivelse (majs)

Magnesiumstearat

Povidon (K30)

Kolloid vandfri silica

Mikrokrystallinsk cellulose, silicificeret

Tabletovertræk:

Polydextrose (E1200)

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 4000

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Transparente PVC/PVdC - Aluminiumblister. Pakningsstørrelser på 14, 28 og 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/627/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. april 2010.

Dato for seneste fornyelse: 06 februar, 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Ungarn

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Den planlagte PSUR-indsendelse for Raloxifen Teva bør følge den planlagte PSUR-indsendelse for referencelægemidlet.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raloxifen Teva 60 mg filmovertukne tabletter
raloxifenhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid svarende til 56 mg raloxifen fri base.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synk tabletterne hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/627/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/627/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/627/003 84 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Raloxifen Teva 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Raloxifen Teva 60 mg filmovertrukne tabletter
raloxifenhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Raloxifen Teva 60 mg filmoverttrukne tabletter raloxifenhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Raloxifen Teva til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Raloxifen Teva
3. Sådan skal du tage Raloxifen Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Raloxifen Teva bruges til at behandle og forebygge knogleskørhed hos kvinder, der har passeret overgangsalderen. Raloxifen Teva nedsætter risikoen for brud på rygsøjlen hos kvinder med knogleskørhed efter overgangsalderen. En nedsat risiko for hoftebrud er ikke set.

Virkning

Raloxifen Teva tilhører en gruppe af ikke-hormonale lægemidler, som kaldes selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM). Når en kvinde kommer i overgangsalderen, falder produktionen af det kvindelige kønshormon, østrogen. Raloxifen Teva efterligner nogle af de gavnlige virkninger af østrogen efter overgangsalderen.

Knogleskørhed er en sygdom, som gør dine knogler tynde og skrøbelige. Denne sygdom er især almindelig hos kvinder efter overgangsalderen. Selvom knogleskørhed i begyndelsen ikke giver symptomer, kan den øge risikoen for, at du brækker dine knogler, specielt rygsøjlen, hofterne og håndleddene. Knogleskørhed kan også medføre, at du får rygsmerter, bliver lavere og får en rund ryg.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Raloxifen Teva

Tag ikke Raloxifen Teva

- hvis du er allergisk over for raloxifen eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du stadigvæk har mulighed for at blive gravid. Raloxifen Teva kan skade det ufødte barn.
- hvis du bliver eller har været behandlet for blodpropper (blodprop i de dybe vener (dyb venetrombose), blodprop i lungerne (lungeemboli) eller blodprop i øjets nethinde (nethindevenetrombose)).
- hvis du har en leversygdom (eksempler på leversygdomme omfatter skrumpelever, let nedsat leverfunktion og gulsot på grund af afløbshindring).

- hvis du af ukendt årsag har blødning fra underlivet. Dette skal undersøges af din læge.
- hvis du har aktiv livmoderkræft, da der er utilstrækkelig erfaring med Raloxifen Teva hos kvinder med denne sygdom.
- hvis du har en alvorlig nyresygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du begynder at tage Raloxifen Teva:

- hvis du ikke kan bevæge dig normalt i nogen tid fordi du sidder i kørestol, skal på hospitalet eller ligge i sengen efter en operation eller en uventet sygdom.
- hvis du tager hormontabletter med østrogen.
- hvis du har brystkræft, idet der er begrænset erfaring med brug af Raloxifen Teva hos kvinder med denne sygdom.
- hvis du har haft et slagtilfælde, eller hvis din læge har fortalt dig, at du har høj risiko for at få et.
- hvis du har leverproblemer, da der er utilstrækkelig erfaring hos mennesker med leverproblemer. Hvis du har leverproblemer, og din læge stadig anbefaler behandling, kan det være nødvendigt, at du skal have taget nogle blodprøver under behandlingen.

Det er usandsynligt, at Raloxifen Teva vil give blødning fra underlivet. Enhver form for blødning fra underlivet, mens du tager Raloxifen Teva, er derfor uventet. Du bør have dette undersøgt af din læge.

Raloxifen Teva kan ikke lindre symptomer, såsom hestigninger, som opstår i forbindelse med overgangsalderen.

Raloxifen Teva sænker det samlede kolesterol og LDL ("farligt") kolesterol. Generelt set påvirker det hverken triglycerider eller HDL ("sundt") kolesterol. Hvis du imidlertid tidligere har taget østrogen, og du har haft voldsomme stigninger i blodets triglycerider, bør du tale med din læge, før du tager Raloxifen Teva.

Brug af anden medicin sammen med Raloxifen Teva

Fortæl altid lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig.

Hvis du tager digitalispræparater på grund af dit hjerte eller antikoagulantia for at fortynde dit blod (f.eks. warfarin), er din læge måske nødt til at justere din dosis af denne medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du får colestyramin, der hovedsageligt anvendes som lipidsænkende medicin.

Graviditet og amning

Raloxifen Teva må kun anvendes af kvinder, der har passeret overgangsalderen og må ikke anvendes af kvinder, der stadig kan få børn. Raloxifen Teva kunne skade det ufødte barn.

Anvend ikke Raloxifen Teva hvis du ammer, da det muligvis udskilles i modermælk.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Raloxifen Teva påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Raloxifen Teva

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet dagligt. Det er lige meget, hvornår på dagen du tager din tablet, men hvis du tager tabletten på samme tidspunkt hver dag, er det nemmere at huske. Du kan tage tabletten med eller uden mad.

Tabletterne er til oral anvendelse.

Synk tabletten hel. Du bør synke tabletten med et glas vand eller anden væske.

Deres læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Raloxifen Teva. Din læge vil måske også råde dig til at tage kalk- eller D-vitamintilskud.

Hvis du har taget for mange RaloxifenTeva filmovertrukne tabletter

Tal med lægen eller apoteket. Du kan få kramper i benene eller blive svimmel, hvis du har taget flere Raloxifen Teva, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Raloxifen Teva

Tag en tablet lige så snart, du husker det, og fortsæt derefter som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Raloxifen Teva

Du bør først tale med din læge om det.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Raloxifen Teva i så lang tid, som lægen har ordineret medicinen. Raloxifen Teva kan kun behandle eller forebygge knogleskørhed, hvis du fortsætter med at tage tabletterne.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Størstedelen af de bivirkninger, som er set med Raloxifen Teva, har været milde.

Meget almindelig (kan ramme flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hedestigninger.
- Influenzasymptomer.
- Gener fra mave-tarm-kanalen, såsom kvalme, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær.
- Forhøjet blodtryk.

Almindelig (kan ramme 1 til 10 ud af 100 patienter)

- Hovedpine, herunder migræne.
- Kramper i benene.
- Hævede hænder, fødder og ben (perifer væskeophobning).
- Galdesten.
- Hududslæt.
- Lette symptomer i brystet, såsom smerter, hævelse, ømhed.

Ikke almindelig (kan ramme 1 til 10 ud af 1.000 patienter)

- Øget risiko for blodpropper i benene (dyb venetrombose).
- Øget risiko for blodpropper i lungerne (lungeemboli).
- Øget risiko for blodpropper i øjet (nethinde-venetrombose).
- Rød og smertende hud omkring en vene (årebetændelse med blodprop i huden).
- Blodprop i en arterie (f.eks. slagtilfælde samt en øget risiko for at dø af et slagtilfælde).

- Færre blodplader i blodet.

I sjældne tilfælde kan blodets indhold af leverenzymer stige under behandling med Raloxifen Teva.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Raloxifen Teva indeholder:

- Det aktive stof er raloxifenhydrochlorid. Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid, hvilket svarer til 56 mg raloxifen.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Prægelatineret stivelse (majs), magnesiumstearat, povidon (K30), kolloid vandfri silica og mikrokrySTALLINSK cellulose, silicificeret.
Tabletovertræk: Polydextrose (E1200), titandioxid (E171), hypromellose (E464) og macrogol 4000.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er hvide til offwhite ovale tabletter præget med nummeret "60" på den ene side og "N" på den anden side.

Raloxifen Teva 60 mg fås i pakningsstørrelser a 14, 28 eller 84 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstillere:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Raloxifen Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om Raloxifen Teva på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.