

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optruma 60 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 60 mg Raloxifenhydrochlorid. Das entspricht 56 mg Raloxifen-Base.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält Lactose (149,40 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Elliptisch geformte, weiße Tabletten, die mit dem Code „4165“ bedruckt sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Optruma ist angezeigt zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebralem Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.

Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen Optruma und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich, die zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Gemäß der Natur des Krankheitsverlaufes ist Optruma für eine Langzeitbehandlung vorgesehen.

Frauen, die wenig Calcium bzw. Vitamin D mit der Nahrung zu sich nehmen, wird allgemein zu einer Ergänzung geraten.

#### *Ältere Patientinnen*

Eine Dosisanpassung bei älteren Patientinnen ist nicht notwendig.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Optruma darf nicht von Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patientinnen mit mäßig und leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist Optruma mit Vorsicht anzuwenden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Optruma darf nicht von Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Optruma darf bei Kindern und Jugendlichen jeden Alters nicht angewendet werden. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Optruma bei Kindern und Jugendlichen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Darf nicht von noch gebärfähigen Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose.

Eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase.

Schwere Nierenschädigung.

Ungeklärte Uterusblutungen.

Optruma soll bei Patientinnen mit klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms nicht eingesetzt werden, da die sichere Anwendung in dieser Patientinnengruppe bislang nicht ausreichend untersucht wurde.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Einnahme von Raloxifen ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden. Dieses ist mit dem Risiko unter der üblichen Hormonersatztherapie vergleichbar. Eine Risiko-Nutzen-Analyse ist notwendig bei Patientinnen, bei denen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse jedweder Ätiologie besteht. Optruma soll abgesetzt werden, wenn entweder durch unvorhergesehene Krankheit oder durch eine andere Situation eine längere Phase der Immobilisierung eintritt. Dies sollte im Falle der Krankheit unmittelbar, ansonsten 3 Tage vor dem Eintreten der Immobilisierung erfolgen. Die Therapie sollte nicht wieder begonnen werden, bevor die Gründe für das Absetzen beseitigt sind und die volle Mobilität der Patientin wiederhergestellt ist.

In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHK bzw. koronare Ereignisse hatte Raloxifen im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz von Myokardinfarkten, Hospitalisierungen wegen akuten Koronarsyndroms, auf die Gesamtmortalität (einschließlich der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen) oder die Inzidenz von Schlaganfällen. Bei Patientinnen der Raloxifen-Gruppe verlief ein Schlaganfall jedoch häufiger tödlich. Die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle lag unter Raloxifen bei 2,2 pro 1.000 Frauen und Jahr im Vergleich zu 1,5 pro 1.000 Frauen und Jahr unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8). Diese Studienergebnisse sollten bei der Verordnung von Raloxifen für postmenopausale Frauen mit signifikanten Schlaganfall-Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Vorgeschichte oder Vorhofflimmern berücksichtigt werden.

Es gibt keine Anzeichen für eine Proliferation des Endometriums. Jede Uterusblutung unter Optruma ist daher unerwartet und bedarf einer vollständigen Abklärung durch einen Facharzt. Die zwei häufigsten Ursachen für unter Raloxifen-Behandlung auftretende Uterusblutungen waren Endometriumsatrophie bzw. gutartige Endometriumpolypen. Nach einer 4-jährigen Optruma-Behandlung wurde bei 0,9 % der postmenopausalen Patientinnen ein Auftreten gutartiger endometrialer Polypen berichtet. Bei mit Placebo behandelten Frauen betrug die Häufigkeit 0,3 %.

Raloxifen wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Einzeldosen von Raloxifen führten bei Patientinnen mit einer Zirrhose und einer geringen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung A)

zu Raloxifen-Plasmaspiegeln, die etwa 2,5-fach über denen der Kontrollgruppe lagen. Der Anstieg korrelierte mit der Gesamt-Bilirubin-Konzentration. Daher wird die Anwendung von Optruma bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Das Gesamtbilirubin im Serum, die Gammaglutamyltransferase, die alkalische Phosphatase, die ALT sowie die AST sollten bei Auftreten erhöhter Werte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Einige klinische Daten weisen darauf hin, dass bei Patientinnen mit anamnestischer, durch orale Östrogengabe induzierter Hypertriglyceridämie ( $> 5,6$  mmol/l) eine Raloxifen-Behandlung mit einem deutlichen Anstieg der Serum-Triglyceride assoziiert sein kann. Die Triglycerid-Serumspiegel solcher Patientinnen sollten bei Raloxifen-Gabe kontrolliert werden.

Die Sicherheit einer Optruma-Gabe bei Patientinnen mit Brustkrebs wurde nicht ausreichend untersucht. Daten über die gleichzeitige Anwendung von Optruma und Substanzen, die zur Therapie oder zur adjuvanten Behandlung von frühem oder fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden, liegen nicht vor. Deshalb soll Optruma zur Osteoporose-Behandlung oder Prävention erst eingesetzt werden, wenn die Behandlung des Brustkrebses, einschließlich der adjuvanten Therapie, abgeschlossen ist.

Da nur begrenzte Informationen zur Sicherheit von Raloxifen bei gleichzeitiger Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen vorliegen, wird dieser kombinierte Einsatz nicht empfohlen.

Optruma ist nicht wirksam bei vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) oder anderen menopausalen Symptomen, die durch Östrogenmangel hervorgerufen werden.

Optruma enthält Lactose. Patientinnen mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Gleichzeitige Anwendung von Calciumcarbonat oder Aluminium- bzw. Magnesiumhydroxid-haltigen Antacida beeinflusst die systemische Verfügbarkeit von Raloxifen nicht.

Die gemeinsame Anwendung von Raloxifen und Warfarin verändert die Pharmakokinetik beider Substanzen nicht. Dennoch ergaben sich leichte Verkürzungen der Prothrombinzeit, weshalb die Prothrombinzeit überwacht werden sollte, wenn Raloxifen gleichzeitig mit Warfarin oder anderen Kumarinderivaten verabreicht wird.

Auswirkungen auf die Prothrombinzeit können sich über mehrere Wochen hinweg entwickeln, wenn mit einer Optruma-Behandlung bei Patientinnen begonnen wird, bei denen schon eine Antikoagulantien-Therapie mit Kumarinderivaten durchgeführt wird.

Raloxifen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Methylprednisolon.

Raloxifen besitzt keinen Einfluss auf die Steady-State-AUC von Digoxin.  $C_{\max}$  von Digoxin steigt um weniger als 5 %.

Der Einfluss von Begleitmedikationen auf die Plasmakonzentration von Raloxifen wurde in den Studien zur Prävention und Therapie untersucht. Häufig gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel waren: Paracetamol, nicht-steroidale Antiphlogistika (wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Naproxen), orale Antibiotika,  $H_1$ -Antagonisten,  $H_2$ -Antagonisten und Benzodiazepine. Es konnten keine klinisch relevanten Effekte auf die Raloxifen-Plasmakonzentration bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Stoffe festgestellt werden.

Während der klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung vaginaler Östrogen-Präparate zur Behandlung lokaler Beschwerden im Bedarfsfall erlaubt. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es bei den mit Optruma-behandelten Patientinnen zu keiner vermehrten Anwendung.

Raloxifen beeinflusst die Bindungseigenschaften von Warfarin, Phenytoin oder Tamoxifen *in vitro* nicht.

Raloxifen soll nicht zusammen mit Colestyramin (oder anderen Anionen-Austauscherharzen) angewandt werden, da dieses die Resorption und den enterohepatischen Kreislauf von Raloxifen signifikant vermindert.

Die Spitzenkonzentrationen von Raloxifen werden bei gleichzeitiger Gabe von Ampicillin abgeschwächt. Da jedoch der Gesamtumfang der Resorption und die Eliminationsrate des Raloxifens nicht beeinflusst werden, kann Raloxifen gleichzeitig mit Ampicillin verabreicht werden.

Raloxifen führt zu einer mäßigen Konzentrationserhöhung hormonbindender Globuline, wie z.B. solcher, die steroidale Sexualhormone (SHBG), Thyroxin (TBG) und Kortikosteroide (CBG) binden. Dies geht einher mit einem Anstieg der entsprechenden Gesamthormonkonzentrationen. Die Konzentrationen freier Hormone werden durch diese Veränderungen nicht beeinflusst.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Optruma ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen.

Optruma darf nicht von gebärfähigen Frauen eingenommen werden. Raloxifen kann zur Schädigung des Fetus führen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Wenn dieses Arzneimittel dennoch irrtümlich während der Schwangerschaft eingenommen oder die Patientin während der Behandlung schwanger wird, ist sie über die Gefahr für den Fetus zu informieren (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Raloxifen/Raloxifenmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Daher kann seine klinische Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen werden. Optruma kann die Entwicklung des Babys beeinträchtigen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Raloxifen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### *a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Als klinisch wichtigste Nebenwirkungen für mit Optruma behandelte, postmenopausale Frauen wurden venöse thromboembolische Ereignisse gemeldet (siehe Abschnitt 4.4), die bei weniger als 1 % der behandelten Patientinnen auftraten.

##### *b. Tabellierte Zusammenfassung von Nebenwirkungen*

Die nachfolgende Tabelle nennt die Nebenwirkungen und Häufigkeiten aus Studien zur Behandlung und Prävention der Osteoporose mit über 13.000 postmenopausalen Frauen sowie Nebenwirkungen aus Meldungen seit der Markteinführung. Die Behandlungsdauer in diesen Studien betrug 6 bis 60 Monate. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen erforderte im Allgemeinen keine Beendigung der Therapie.

Die Häufigkeiten für Berichte seit der Markteinführung wurden aus Placebo-kontrollierten, klinischen Studien mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) oder erhöhtem Risiko für eine KHK ohne Vergleich mit den Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen in den zugehörigen Placebogruppen berechnet. In diesen Studien wurden insgesamt 15.234 Patientinnen, davon 7.601 mit Raloxifen 60 mg und 7.633 mit Placebo, behandelt.

In den Präventionsstudien erfolgten Therapie-Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen bei 10,7% von 581 Optruma-Patientinnen und bei 11,1% von 584 Placebo-Patientinnen. In den Therapiestudien erfolgten

Therapie-Abbrüche aufgrund unerwünschter klinischer Ereignisse bei 12,8% von 2.557 Optruma-Patientinnen und bei 11,1 % von 2.576 Placebo-Patientinnen.

Die folgende Konvention ist für die Klassifikation von unerwünschten Ereignissen verwendet worden: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> <i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> <i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, einschließlich Migräne <sup>a</sup> <i>Gelegentlich:</i> tödliche Schlaganfälle
<b>Gefäßkrankungen</b> <i>Sehr häufig:</i> Vasodilatation (Hitzewallungen) <i>Gelegentlich:</i> Venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Retina-Venenthrombose, oberflächlicher Thrombophlebitiden Arterielle thromboembolische Ereignisse <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> <i>Sehr häufig:</i> Gastrointestinale Symptome <sup>a</sup> wie Nausea, Emesis, Bauchschmerzen, Dyspepsie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> <i>Häufig:</i> Hautausschlag <sup>a</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> <i>Häufig:</i> Wadenkrämpfe
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b> <i>Häufig:</i> leichte Brustbeschwerden <sup>a</sup> wie Schmerzen, Vergrößerung und erhöhte Druckschmerzhaftigkeit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> <i>Sehr häufig:</i> Grippe-ähnliche Symptome <i>Häufig:</i> Periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b> <i>Sehr häufig:</i> erhöhter Blutdruck <sup>a</sup>

<sup>a</sup> basierend auf Erfahrungen seit Markteinführung

### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Auftreten von Vasodilatation (Hitzewallungen) war bei Optruma-behandelten Patientinnen gegenüber Placebo-behandelten Patientinnen leicht erhöht (klinische Studien zur Osteoporose-Prävention, 2 bis 8 Jahre nach der Menopause: 24,3 % bei Optruma bzw. 18,2 % bei Placebo; klinische Studien zur Osteoporose-Behandlung, mittleres Alter von 66 Jahren: 10,6 % bei Optruma bzw. 7,1 % bei Placebo). Diese Nebenwirkung trat meist in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf; ein erstmaliges Auftreten nach dieser Zeit war selten.

In einer Studie mit 10.101 postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse (RUTH-Studie) trat Vasodilatation (Hitzewallungen) bei 7,8 % der Raloxifen-behandelten und 4,7 % der mit Placebo behandelten Patientinnen auf.

Bei allen Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zu Raloxifen bei Osteoporose traten venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose, in einer Häufigkeit von ungefähr 0,8 % oder 3,22 Fällen pro 1.000 Patientenjahre auf. Beim Vergleich von Optruma- mit Placebo-behandelten Patientinnen wurde ein relatives Risiko von 1,60 (CI 0,95, 2,71) beobachtet. Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses war in den ersten 4 Monaten der Behandlung am höchsten. Oberflächliche Thrombophlebitiden traten in einer Häufigkeit von weniger als 1 % auf.

In der RUTH-Studie traten venöse thromboembolische Ereignisse in der Raloxifen-Gruppe mit einer Häufigkeit von ungefähr 2,0 % oder 3,88 Fällen pro 1.000 Patient\*innenjahre und in der Placebo-Gruppe mit einer Häufigkeit von 1,4 % oder 2,70 Fällen pro 1.000 Patient\*innenjahre auf. Das relative Risiko für alle venös-thromboembolischen Ereignisse in der RUTH-Studie lag bei RR = 1,44 (1,06 bis 1,95). Eine oberflächliche Thrombophlebitis trat mit einer Häufigkeit von 1 % in der Raloxifen-Gruppe und 0,6 % in der Placebo-Gruppe auf.

In der RUTH-Studie hatte Raloxifen im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz von Schlaganfällen. Bei Patient\*innen der Raloxifen-Gruppe gab es jedoch eine erhöhte Zahl von schlaganfallbedingten Todesfällen. Die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle lag unter Raloxifen bei 2,2 pro 1.000 Frauen und Jahr im Vergleich zu 1,5 pro 1.000 Frauen und Jahr unter Placebo (siehe Abschnitt 4.4). Während einer durchschnittlichen Verlaufskontrolle von 5,6 Jahren starben 59 (1,2 %) Raloxifen-behandelte Frauen im Vergleich zu 39 (0,8 %) Placebo-behandelten Frauen durch einen Schlaganfall.

Eine weitere Nebenwirkung, die beobachtet wurde, waren Wadenkrämpfe (5,5 % bei Optruma, 1,9 % bei Placebo in den Studien zur Prävention sowie 9,2 % bei Optruma und 6,0 % bei Placebo in den Therapiestudien).

In der RUTH-Studie wurden Wadenkrämpfe bei 12,1 % der Raloxifen-Patient\*innen und 8,3 % der Placebo-Patient\*innen beobachtet.

Über einen Grippe-ähnlichen Symptomkomplex wurde bei 16,2 % der mit Optruma und bei 14,0 % der mit Placebo behandelten Patient\*innen berichtet.

Für eine weitere Veränderung, die keine statistische Signifikanz aufwies ( $p > 0,05$ ), zeigte sich eine signifikante Dosisabhängigkeit. Es handelte sich dabei um periphere Ödeme, die in den Präventionsstudien bei Patient\*innen unter Optruma mit einer Inzidenz von 3,1 % und unter Placebo von 1,9 %, in den Therapiestudien unter Optruma mit einer Inzidenz von 7,1 % und unter Placebo von 6,1 % auftraten.

In der RUTH-Studie traten periphere Ödeme bei 14,1 % der Raloxifen-Patient\*innen und 11,7 % der Placebo-Patient\*innen auf (statistisch signifikant).

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zu Raloxifen bei Osteoporose fanden sich unter Raloxifen-Behandlung leicht erniedrigte Thrombozyten-Konzentrationen (6 bis 10 %).

Über seltene Fälle eines mäßigen Anstiegs von AST und/oder ALT, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Raloxifen nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde berichtet. Eine vergleichbare Häufigkeit dieser Ereignisse wurde bei mit Placebo behandelten Patient\*innen festgestellt.

In der Studie mit postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse (RUTH-Studie) fand sich als zusätzliches unerwünschtes Ereignis eine Cholelithiasis bei 3,3 % der Raloxifen-Patient\*innen und 2,6 % der Placebo-Patient\*innen. Der Anteil von Cholezystektomien unter Raloxifen (2,3 %) war gegenüber Placebo (2,0 %) nicht statistisch signifikant verändert.

In einigen klinischen Prüfungen wurde Optruma (n = 317) mit einer kontinuierlichen, kombinierten Hormonersatz-Therapie (n = 110) oder mit zyklischer HRT (n = 205) verglichen (hormon replacement therapy = HRT). Die Inzidenz von Beschwerden an der Brust sowie von Uterusblutungen war bei Frauen, die mit Raloxifen behandelt wurden, signifikant niedriger als bei den Frauen unter der jeweiligen Form der HRT-Behandlung.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In einigen klinischen Studien wurden Tagesdosen von bis zu 600 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen sowie 120 mg über einen Zeitraum von 3 Jahren angewendet. Es wurden keine Fälle von Raloxifen-Überdosierungen in den klinischen Studien berichtet.

Bei Erwachsenen, die mehr als 120 mg als Einzeldosis eingenommen hatten, wurde über Wadenkrämpfe und Schwindel berichtet.

Bei versehentlicher Einnahme von Raloxifen durch Kinder unter 2 Jahren betrug die maximale Dosis 180 mg. Dabei wurde über Ataxie, Schwindel, Erbrechen, Ausschlag, Durchfall, Tremor und Hautrötung sowie Anstieg der alkalischen Phosphatase berichtet.

Die höchste Überdosis betrug ca. 1,5 Gramm. Es wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit Überdosierungen berichtet.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Raloxifenhydrochlorid.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, ATC-Code: G03XC01.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Als ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) besitzt Raloxifen selektive agonistische oder antagonistische Wirkungen auf östrogenempfindliche Gewebe. Es wirkt als ein Agonist auf den Knochen- und teilweise auf den Cholesterinstoffwechsel (Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterins), nicht aber auf Hypothalamus oder auf Uterus- und Brustgewebe.

Die biologischen Wirkungen von Raloxifen werden ebenso wie diejenigen der Östrogene vermittelt, indem es mit hoher Affinität an Östrogenrezeptoren bindet und die Genexpression reguliert. Diese Bindung führt zu einer differenzierten Expression verschiedenartiger östrogenregulierter Gene in unterschiedlichen Geweben. Untersuchungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Östrogenrezeptor die Genexpression über mindestens zwei verschiedenartige Wege reguliert, die liganden-, gewebs- und/oder genspezifisch sind.

#### *a) Wirkungen auf das Skelett*

Das Abfallen des Östrogenspiegels in der Menopause führt zu einem ausgeprägten Anstieg der Knochenresorption, des Knochenabbaus sowie des Frakturrisikos. Der Knochenverlust verläuft in den ersten 10 Jahren nach der Menopause besonders schnell, wenn die kompensatorische Steigerung der Knochenbildung nicht ausreicht, um die resorptiven Verluste auszugleichen. Andere Risikofaktoren, die zu einer Osteoporose führen können, umfassen: Frühe Menopause; Osteopenie (mindestens 1 Standardabweichung (SD) unterhalb der Peak-Bone-Mass); zierliche Körpergestalt; weiße oder asiatische Abstammung sowie Vorkommen von Osteoporose in der Familie. Hormonersatzbehandlungen kehren im Allgemeinen die übermäßige Knochenresorption um. Optruma vermindert bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose die Inzidenz vertebraler Frakturen, erhält die Knochenmasse und erhöht die Knochendichte (BMD).

Aufgrund dieser Risikofaktoren ist Optruma zur Prävention der Osteoporose bei Frauen in den ersten 10 Jahren nach der Menopause angezeigt, deren Wirbelsäulen-BMD 1,0 bis 2,5 SD unterhalb des Referenzwertes gesunder junger Frauen liegt, da bei diesen Frauen ein lebenslanges hohes Risiko osteoporotischer Frakturen besteht.

Ebenso ist Optruma zur Behandlung der Osteoporose oder der manifesten Osteoporose bei Frauen, deren Wirbelsäulen-BMD mindestens 2,5 SD unter dem Referenzwert gesunder junger Frauen liegt und/oder die ungeachtet ihrer Knochendichte Wirbelfrakturen haben, angezeigt.

I) Frakturinzidenz. In einer Studie an 7.705 postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, reduzierte eine dreijährige Optruma-Behandlung die Inzidenz vertebraler Frakturen bei Frauen mit Osteoporose um 47 % (RR 0,53; CI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) bzw. bei Frauen mit einer vorbestehenden Fraktur um 31 % (RR 0,69; CI 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ). Das heißt, wenn 45 Frauen mit Osteoporose bzw. 15 Frauen mit Osteoporose und einer schon bestehenden Fraktur 3 Jahre lang mit Optruma behandelt werden, können eine oder mehrere vertebrale Frakturen verhindert werden. Eine vierjährige Optruma-Behandlung reduzierte die Inzidenz vertebraler Frakturen bei Patientinnen mit Osteoporose um 46 % (RR 0,54; CI 0,38, 0,75) bzw. bei Patientinnen mit Osteoporose und einer vorbestehenden Fraktur um 32 % (RR 0,68; CI 0,56, 0,83). Allein bezogen auf das vierte Behandlungsjahr reduzierte Optruma das Risiko einer neuen vertebralen Fraktur um 39 % (RR 0,61; CI 0,43, 0,88). Eine Wirkung auf extravertebrale Frakturen wurde nicht gezeigt. Zwischen dem vierten und achten Jahr war den Patientinnen die gleichzeitige Einnahme von Bisphosphonaten, Calcitonin und Fluoriden erlaubt und alle Patientinnen in dieser Studie erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D.

In der RUTH-Studie wurden alle klinischen Frakturen als sekundäre Endpunkte erfasst. Optruma reduzierte das Auftreten klinischer vertebraler Frakturen um 35 % im Vergleich zu Placebo (RR 0,65; CI 0,47, 0,89). Diese Ergebnisse können jedoch durch unterschiedliche Ausgangswerte der Knochenmineraldichte und durch Unterschiede bzgl. des vorbestehenden Frakturstatus bei Behandlungsbeginn beeinflusst worden sein. Zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz neuer extravertebrale Frakturen. Während der gesamten Studiendauer war die gleichzeitige Einnahme anderer den Knochenstoffwechsel beeinflussender Medikamente erlaubt.

II) Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD). Die Wirksamkeit von einmal täglich verabreichtem Optruma bei postmenopausalen Frauen von bis zu 60 Jahren mit oder ohne Uterus wurde in einer zweijährigen Behandlungsperiode nachgewiesen. Die Frauen waren 2 bis 8 Jahre nach der Menopause. Drei Studien schlossen 1.764 postmenopausale Frauen ein, die mit Optruma und Calcium behandelt wurden oder Calcium und Placebo erhielten. In eine dieser Studien wurden nur hysterektomierte Frauen eingeschlossen. Optruma führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte der Hüfte und der Wirbelsäule sowie zu einem Anstieg des Gesamtkörpermineralgehaltes. Der Anstieg der Knochendichte (BMD) betrug im Vergleich zu Placebo durchschnittlich 2 %. Ein ähnlicher Anstieg der BMD wurde bei den Patientinnen der Therapie-Studien beobachtet, die bis zu sieben Jahre Optruma einnahmen. In den Präventionsstudien war der Prozentsatz der Patientinnen, die einen Anstieg bzw. eine Abnahme der BMD während einer Raloxifen-Therapie zeigten, folgendermaßen: Für die Wirbelsäule bei 37 % eine Abnahme und bei 63 % ein Anstieg, für die Hüfte bei 29 % eine Abnahme sowie bei 71 % ein Anstieg.

III) Calciumkinetik. Optruma und Östrogene beeinflussen den Knochenumbau und den Calciumstoffwechsel in ähnlicher Weise. Optruma führte zu einer verminderten Knochenresorption und einer positiven Verschiebung der Calciumbilanz um durchschnittlich 60 mg pro Tag, was primär aus verringerten Calciumverlusten im Harn resultierte.

IV) Histomorphometrie (Knochenqualität). In einer Vergleichsstudie zwischen Optruma und Östrogenen war der Knochen unabhängig vom Medikament histologisch normal, ohne einen Hinweis auf Mineralisationsdefekte, Faserknochen oder Knochenmarksfibrose.

Raloxifen vermindert die Knochenresorption. Dieser Effekt auf den Knochen manifestiert sich in der Abnahme der Konzentration von Knochenstoffwechselmarkern in Serum und Urin, in der Abnahme der

Knochenresorption - wie Studien zur Radiocalcium-Kinetik zeigen - sowie durch Zunahme der Knochendichte und Senkung der Frakturinzidenz.

*b) Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko*

Klinische Studien haben belegt, dass eine Tagesdosis von 60 mg Optruma das Gesamtcholesterin (3 bis 6 %) sowie das LDL-Cholesterin (4 bis 10 %) signifikant reduziert. Bei den Frauen mit dem höchsten Ausgangscholesterinspiegel war die Senkung am ausgeprägtesten. Die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Triglyceriden änderten sich nicht signifikant. Eine dreijährige Optruma-Behandlung senkte die Fibrinogenkonzentration (6,71 %). In Osteoporose-Behandlungsstudien war bei Optruma-Patientinnen der Einsatz von Lipidsenkern signifikant seltener erforderlich als bei Placebo-Patientinnen.

Die achtjährige Optruma-Therapie in der Studie zur Osteoporosebehandlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Patientinnen, kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden. Auch in der RUTH-Studie fand sich kein Effekt von Raloxifen im Vergleich zu Placebo auf die Inzidenz von Myokardinfarkt, Hospitalisierung nach akutem Koronarsyndrom, Schlaganfall oder die Gesamtmortalität einschließlich der kardiovaskulären Mortalität (zur Erhöhung des Risikos eines tödlichen Schlaganfalls siehe Abschnitt 4.4).

Das beobachtete relative Risiko eines venösen thromboembolischen Ereignisses während einer Raloxifen-Behandlung betrug 1,60 (CI 0,95, 2,71) im Vergleich zu Placebo und 1,0 (CI 0,3, 6,2) im Vergleich zu Östrogen oder Hormonersatztherapie. Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses war in den ersten vier Behandlungsmonaten am größten.

*c) Wirkungen auf das Endometrium und den Beckenboden*

In klinischen Studien zeigte Optruma keinen stimulierenden Effekt auf die postmenopausale Gebärmutter Schleimhaut. Verglichen mit Placebo führte Raloxifen nicht zu Schmierblutungen, Blutungen oder Hyperplasie des Endometriums. Etwa 3.000 transvaginale Ultraschalluntersuchungen (TVU) von 831 Frauen wurden in allen Dosisgruppen ausgewertet. Frauen unter Raloxifenbehandlung zeigten durchgehend eine Endometriumdicke, die von Placebo nicht zu unterscheiden war. Nach einer 3-jährigen Behandlung wurde eine Zunahme der Endometriumdicke von mindestens 5 mm - gemessen durch transvaginalen Ultraschall - bei 1,9 % von 211 der mit 60 mg Raloxifen täglich behandelten Frauen festgestellt, im Vergleich zu 1,8 % von 219 Frauen, die Placebo erhielten. Es gab zwischen der Raloxifen- und der Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz beobachteter Uterusblutungen.

Durch Biopsien des Endometriums nach 6-monatiger Behandlung mit täglich 60 mg Optruma konnte nachgewiesen werden, dass es bei keiner Patientin zu einer Proliferation des Endometriums kam. Zusätzlich ergab sich in einer Studie, in der das 2,5-fache der empfohlenen Tagesdosis von Optruma eingesetzt wurde, weder ein Hinweis auf Proliferation des Endometriums noch auf eine Volumenvergrößerung der Gebärmutter.

In den klinischen Studien zur Osteoporose-Behandlung wurde die Endometriumdicke in einer Subgruppe der Studienpopulation (1.644 Patientinnen) über 4 Jahre hinweg jährlich gemessen. Bei Optruma-behandelten Frauen zeigten diese Messungen nach 4 Jahren keine Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten. Es bestanden keine Unterschiede zwischen mit Optruma- bzw. Placebo-behandelten Frauen bezüglich der Inzidenz von vaginalen Blutungen (Schmierblutungen) oder vaginalem Fluor. Chirurgische Eingriffe aufgrund eines Descensus uteri waren bei Optruma-Patientinnen seltener erforderlich als bei Placebo-Patientinnen. Informationen zur Arzneimittelsicherheit aus 3 Behandlungsjahren zeigen, dass eine Raloxifen-Behandlung nicht das Auftreten von Beckenboden-Senkungen und die Anzahl an chirurgischen Eingriffen am Beckenboden erhöht.

Eine 4-jährige Raloxifen-Therapie erhöhte nicht das Endometrium- oder Ovarialkarzinom-Risiko. Bei 0,9 % der postmenopausalen Patientinnen, die über 4 Jahre mit Raloxifen behandelt worden waren, wurde das Auftreten gutartiger endometrialer Polypen berichtet, im Vergleich zu 0,3 % bei mit Placebo behandelten Frauen.

#### d) *Wirkungen auf die Brustdrüse*

Optruma hat keine stimulierende Wirkung auf die Brustdrüse. In der Summe aller Placebo-kontrollierten Studien war Optruma hinsichtlich Häufigkeit und Schwere von Brustbeschwerden an der Brust nicht von Placebo zu unterscheiden (keine Schwellungen, keine Schmerzempfindlichkeit und keine Schmerzen in der Brust).

Während der 4 Jahre andauernden klinischen Studie zur Osteoporose-Behandlung mit 7.705 Patienten reduzierte eine Optruma-Behandlung im Vergleich zu Placebo das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, um 62 % (RR 0,38; CI 0,21, 0,69). Das Risiko eines invasiven Brustkrebses wurde um 71 % (RR 0,29; CI 0,13, 0,58) und das Risiko eines invasiven Östrogen-Rezeptor (ER) positiven Brustkrebses um 79 % (RR 0,21; CI 0,07, 0,50) gesenkt. Optruma beeinflusst nicht das Risiko von ER-negativem Brustkrebs. Diese Beobachtungen unterstützen die Schlussfolgerung, dass Raloxifen keine intrinsische, Östrogen-agonistische Wirkung auf die Brustdrüse besitzt.

#### e) *Wirkung auf kognitive Funktionen*

Unerwünschte Auswirkungen auf kognitive Funktionen wurden nicht beobachtet.

## 5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Raloxifen wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert (ca. 60 % einer oralen Dosis). Es erfolgt eine ausgeprägte präsystemische Glucuronidierung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raloxifen beträgt 2 %. Die Zeit, bis im Durchschnitt der maximale Plasmaspiegel und die maximale Bioverfügbarkeit erreicht werden, hängt von der systemischen Umwandlung und dem enterohepatischen Kreislauf des Raloxifens und seiner Glucuronidmetaboliten ab.

### Verteilung

Raloxifen wird umfassend im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen ist nicht dosisabhängig. Raloxifen wird zu 98 bis 99 % an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Raloxifen unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus zu den entsprechenden Glucuronidkonjugaten: Raloxifen-4'-glucuronid, Raloxifen-6-glucuronid und Raloxifen-6,4'-diglucuronid. Andere Metaboliten wurden nicht nachgewiesen. Der Anteil von Raloxifen an der Gesamtkonzentration aus Raloxifen und seinen Glucuronidmetaboliten beträgt weniger als 1 %. Die Raloxifenblutspiegel bleiben durch den enterohepatischen Kreislauf erhalten, was zu einer Plasmahalbwertszeit von 27,7 Stunden führt.

Aus den Ergebnissen nach Einzeldosen von Raloxifen lässt sich die Pharmakokinetik nach Mehrfachdosierung ableiten. Höhere Raloxifendosen führen zu einer Vergrößerung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC), die etwas geringer ausfällt als eine proportionale Vergrößerung.

### Elimination

Nach einer Einzeldosis wird der größte Teil von Raloxifen bzw. seiner Glucuronidmetaboliten innerhalb von 5 Tagen ausgeschieden und hauptsächlich in den Faeces gefunden, weniger als 6 % werden im Harn ausgeschieden.

## Besondere Patientinnengruppen

Niereninsuffizienz - weniger als 6 % der Gesamtdosis wird im Harn ausgeschieden. In einer Pharmakokinetik Studie ergab eine 47 %ige Abnahme der Kreatinin-Clearance (auf Normalgewicht umgerechnet) eine 17 %ige Abnahme der Raloxifen-Clearance sowie eine 15 %ige Abnahme der Clearance von Raloxifen-Konjugaten.

Leberinsuffizienz - die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Raloxifen bei Patientinnen mit einer Zirrhose sowie einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung A) und Gesunden wurde verglichen. Plasmakonzentrationen von Raloxifen waren ca. 2,5mal höher als in der Kontrollgruppe und korrelierten mit der Bilirubinkonzentration.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an weiblichen Ratten wurde bei hoher Dosierung (279 mg/kg/Tag) ein Anstieg von Ovarialtumoren beobachtet, die ihren Ursprung in Granulosa-/Thekazellen hatten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Raloxifen lag in dieser Gruppe ca. 400mal höher als nach einer Dosis von 60 mg bei postmenopausalen Frauen. In einer 21-monatigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von testikulären Interstitialzelltumoren und Prostataadenomen und -adenokarzinomen bei männlichen Tieren nach Dosen von 41 oder 210 mg/kg sowie von Prostata-Leiomyoblastomen bei männlichen Tieren nach Gabe von 210 mg/kg. Bei weiblichen Mäusen beinhaltete eine erhöhte Inzidenz von Ovarialtumoren nach Gabe von 9 bis 242 mg/kg (entsprechend 0,3 bis 32mal der AUC im Menschen) gutartige und bösartige Tumoren, die ihren Ursprung in Granulosa-/Thekazellen hatten, sowie bösartige Epithelzelltumoren. Die weiblichen Nagetiere wurden in diesen Studien während der Fortpflanzungsphase behandelt, in der ihre Ovarien funktionsfähig und höchst empfindlich gegenüber hormoneller Stimulation waren. Im Gegensatz zu den höchst empfindlichen Ovarien in diesem Nagetiermodell ist das menschliche Ovar nach der Menopause relativ unempfindlich gegenüber hormoneller Stimulation mit Sexualhormonen.

Raloxifen zeigte keine Genotoxizität in irgendeinem der umfassenden Testsysteme, die angewandt wurden.

Die beobachtete Wirkung auf die Fortpflanzung und Entwicklung bei Tieren stimmt mit dem etablierten pharmakologischen Profil von Raloxifen überein. Bei Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg/Tag wurde bei weiblichen Ratten der östrische Zyklus während der Behandlung unterbrochen, dies führte aber nicht zu einer Verzögerung der ovulationsinduzierten Paarungsbereitschaft nach Beendigung der Behandlung und führte nur in geringem Ausmaß zu einer verringerten Anzahl der Jungen, zu einer Verlängerung der Tragzeit und einer Entwicklungsverzögerung der Neugeborenen. Wenn Raloxifen vor der Nidation gegeben wurde, verzögerte und unterbrach es die Einnistung des Embryos, was zu einer verlängerten Tragzeit und zu einer verringerten Anzahl an Jungen führte. Dagegen wurde die Entwicklung der Nachkommenschaft bis zur Entwöhnung nicht beeinflusst. Teratologie-Studien wurden bei Kaninchen und Ratten durchgeführt. Bei Kaninchen wurden Aborte, eine niedrigere Rate von Ventrikelseptumdefekten ( $\geq 0,1$  mg/kg) und von Hydrozephalien ( $\geq 10$  mg/kg) beobachtet. Bei Ratten kam es zu einer Verzögerung der fötalen Entwicklung, zu deformierten Rippen und zu einer Nierenkavitation ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifen erwies sich im Uterus der Ratte als wirksames Antiöstrogen und verhinderte das Wachstum östrogen-abhängiger Mammatumoren bei Ratten und Mäusen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Povidon

Polysorbat 80

Lactose

Lactose-Monohydrat  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

Tablettenfilm:

Titandioxid (E171)  
Polysorbat 80  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Carnaubawachs

Tinte:

Schellack  
Propylenglycol  
Indigocarmin (E132)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Optruma Tabletten werden entweder in PVC/PE/PCTFE-Blistern oder in Hochdruckpolyethylen-Flaschen verpackt. Blisterpackungen enthalten 14, 28 oder 84 Tabletten. Flaschen enthalten 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in allen Ländern in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Eli Lilly Nederland B.V  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

TT. Monat JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FLASCHENETIKETT; FLASCHENFALTSCHACHTEL:**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

OPTRUMA 60 mg Filmtabletten  
Raloxifenhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Raloxifenhydrochlorid entsprechend 56 mg Raloxifen

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält ebenfalls Lactose

Bitte Gebrauchsinformation beachten

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pharmazeutischer Unternehmer:

Eli Lilly Nederland B.V  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/98/074/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Optruma

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**BLISTERPACKUNG FALTSCHACHEL FILMTABLETTEN:**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

OPTRUMA 60 mg Filmtabletten  
Raloxifenhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Raloxifenhydrochlorid entsprechend 56 mg Raloxifen

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält ebenfalls Lactose

Bitte Gebrauchsinformation beachten

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pharmazeutischer Unternehmer:

Eli Lilly Nederland B.V  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/98/074/001 14 Filmtabletten  
EU/1/98/074/002 28 Filmtabletten  
EU/1/98/074/003 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Optruma

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE (ALLE PACKUNGSGRÖSSEN):**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

OPTRUMA 60 mg Filmtabletten  
Raloxifenhydrochlorid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Lilly

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B. {Nummer}

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **Optruma® 60 mg Filmtabletten** Raloxifenhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Optruma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Optruma beachten?
3. Wie ist Optruma einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Optruma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Optruma und wofür wird es angewendet?**

Optruma enthält den aktiven Wirkstoff Raloxifenhydrochlorid.

Optruma wird zur Behandlung und zur Vorbeugung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen eingesetzt. Optruma senkt das Risiko von Wirbelbrüchen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose. Eine Verminderung des Risikos von Oberschenkelhalsbrüchen wurde nicht nachgewiesen.

Wie Optruma wirkt

Optruma gehört zu einer Gruppe nicht-hormoneller Arzneimittel, die sich selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) nennen. Wenn eine Frau die Menopause (Wechseljahre) erreicht, nimmt der Spiegel des weiblichen Sexualhormons Östrogen im Blut ab. Optruma ahmt nach der Menopause einige der nützlichen Effekte des Östrogens nach.

Osteoporose ist eine Krankheit, die dazu führt, dass Ihre Knochen dünn und brüchig werden - diese Krankheit tritt insbesondere bei Frauen nach der Menopause auf. Obwohl zunächst möglicherweise keine Beschwerden auftreten, bewirkt die Osteoporose, dass Knochen leichter brechen, besonders die Knochen der Wirbelsäule, der Hüften und der Handgelenke. Außerdem kann sie Rückenschmerzen verursachen und dazu führen, dass Sie kleiner werden und sich Ihr Rücken verstärkt krümmt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Optruma beachten?**

**Optruma darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie wegen eines Blutgerinnsels in den Beinen (tiefe Venenthrombose), in den Lungen (Lungenembolie) oder in den Augen (Thrombose in einer Netzhautvene des Auges) behandelt werden oder in der Vergangenheit behandelt wurden.
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Raloxifen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn noch die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können, da Optruma Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

- wenn Sie unter einer Lebererkrankung leiden (Beispiele für eine Erkrankung der Leber sind Zirrhose, leichte Leberfunktionseinschränkung oder durch Gallestau bedingte Gelbsucht).
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn bei Ihnen ungeklärte Vaginalblutungen aufgetreten sind. Sie müssen dies von Ihrem Arzt untersuchen lassen.
- wenn Sie unter behandlungsbedürftigem Gebärmutterkrebs leiden, da für Frauen mit dieser Erkrankung keine ausreichenden Erfahrungen mit Optruma vorliegen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Optruma einnehmen,

- wenn Sie für eine gewisse Zeit in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind, beispielsweise durch das Gebundensein an einen Rollstuhl, einen Krankenhausaufenthalt, die Notwendigkeit, während der Genesung von einer Operation im Bett liegen zu müssen oder eine unvorhergesehene Krankheit, denn diese können Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöhen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Thrombose in einer Netzhautvene des Auges).
- wenn Sie ein zerebrovaskuläres Ereignis hatten (z.B. einen Schlaganfall) oder Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie ein hohes Risiko dafür haben.
- wenn Sie unter einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie an Brustkrebs erkrankt sind, da keine ausreichende Erfahrung für die Gabe von Optruma bei Frauen mit dieser Erkrankung existiert.
- wenn Sie mit Östrogenen behandelt werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass Optruma Vaginalblutungen verursacht. Daher ist eine Vaginalblutung während einer Optruma-Behandlung nicht zu erwarten und sollte von Ihrem Arzt untersucht werden.

Optruma dient nicht zur Behandlung postmenopausaler Symptome, wie z.B. Hitzewallungen.

Optruma senkt die Blutwerte des Gesamt-Cholesterols sowie des LDL-Cholesterols („schlechtes Cholesterol“). Im Allgemeinen hat es keinen Einfluss auf die Blutwerte der Triglyceride oder des HDL-Cholesterols („gutes Cholesterol“). Falls sich jedoch bei Ihnen während einer früheren Östrogen-Behandlung bereits einmal eine sehr starke Erhöhung des Triglyceridwerts zeigte, sollten Sie vor der Einnahme von Optruma mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

### **Optruma enthält Lactose**

Wenn Sie eine bekannte Milchzuckerunverträglichkeit haben, fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Einnahme von Optruma zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie digitalishaltige Arzneimittel für Ihr Herz oder Antikoagulantien wie Warfarin zur Blutgerinnungshemmung einnehmen, muss Ihr Arzt gegebenenfalls eine Anpassung Ihrer Dosis dieser Arzneimittel vornehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Colestyramin einnehmen, das hauptsächlich als Blutfett-senkendes Arzneimittel eingesetzt wird, da Optruma in diesem Fall möglicherweise nicht optimal wirkt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Optruma ist nur zur Anwendung bei Frauen nach der Menopause vorgesehen und darf nicht von Frauen eingenommen werden, die noch Kinder bekommen können. Optruma kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.

Optruma darf in der Stillzeit nicht angewandt werden, da es in die Muttermilch übergehen könnte.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Optruma hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

### **3. Wie ist Optruma einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosis beträgt eine Tablette pro Tag. Es spielt keine Rolle, zu welcher Tageszeit Sie Ihre Tablette einnehmen, aber es ist günstig, die Tablette täglich etwa zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, die Einnahme nicht zu vergessen. Sie können die Tablette unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

Schlucken Sie die ganze Tablette. Wenn Sie möchten, können Sie dazu ein Glas Wasser trinken. Zerteilen oder zerstoßen Sie die Tablette nicht, bevor Sie sie einnehmen. Eine zerbrochene oder zerstoßene Tablette schmeckt möglicherweise schlecht und es besteht die Möglichkeit, dass Sie eine falsche Dosis erhalten.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Optruma einnehmen sollten. Ihr Arzt kann Ihnen auch empfehlen, zusätzlich Calcium oder Vitamin D einzunehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Optruma eingenommen haben, als Sie sollten**

Teilen Sie dies Ihrem Arzt oder Apotheker mit. Wenn Sie eine größere Menge von Optruma eingenommen haben, als Sie sollten, können Wadenkrämpfe und Schwindel auftreten.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Optruma vergessen haben**

Nehmen Sie eine Tablette, sobald es Ihnen auffällt, und fahren Sie dann wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Optruma abbrechen**

Sprechen Sie davor mit Ihrem Arzt.

Es ist wichtig, die Einnahme von Optruma so lange fortzusetzen, wie von Ihrem Arzt verordnet. Optruma kann Ihre Osteoporose nur behandeln oder ihr vorbeugen, wenn Sie die Tabletten kontinuierlich einnehmen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen bei der Einnahme von Optruma war leichter Natur.

Die häufigsten Nebenwirkungen (betreffen mehr als 1 Behandelte von 10) sind:

- Hitzewallungen (Vasodilatation)
- Grippe-ähnliche Symptome
- Magen und Darm betreffende Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz und Verdauungsstörungen
- Erhöhter Blutdruck

Häufige Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 100) sind:

- Kopfschmerzen einschließlich Migräne
- Wadenkrämpfe

- Flüssigkeitsansammlung in den Händen, Füßen und Beinen (periphere Ödeme)
- Gallensteine
- Hautausschlag
- Leichte Brustbeschwerden wie Schmerzen, Vergrößerung und erhöhte Schmerzempfindlichkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen 1 bis 10 Behandelte von 1.000) sind:

- Erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln in den Beinen (tiefe Venenthrombose)
- Erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln in der Lunge (Lungenembolie)
- Erhöhtes Risiko von Blutgerinnseln in den Augen (Thrombosen in einer Netzhautvene des Auges)
- Gerötete und schmerzhaft Haut um die Venen (oberflächliche Venenentzündungen)
- Blutgerinnsel in einer Arterie (z.B. Schlaganfall, einschließlich erhöhtem Risiko, an einem Schlaganfall zu sterben)
- Erniedrigte Anzahl der Blutplättchen

In seltenen Fällen kann es während einer Optruma-Behandlung zu einer Erhöhung von Leberenzymwerten im Blut kommen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Optruma aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Optruma enthält**

- Der Wirkstoff ist Raloxifenhydrochlorid. Jede Tablette enthält 60 mg Raloxifenhydrochlorid entsprechend 56 mg Raloxifen.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Povidon, Polysorbat 80, Lactose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Magnesiumstearat.  
 Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Polysorbat 80, Hypromellose, Macrogol 400, Carnaubawachs.  
 Tinte: Schellack, Propylenglycol, Indigocarmin (E 132).

### **Wie Optruma aussieht und Inhalt der Packung**

Optruma sind weiße, ovale Filmtabletten, die mit der Nummer 4165 gekennzeichnet sind. Sie sind in Blistern oder in Plastikflaschen verpackt. Die Faltschachteln enthalten 14, 28 oder 84 Tabletten. Die Flaschen enthalten 100 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande.

**Hersteller**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spanien.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf.: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: +34-91-663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

A Menarini  
Industria Farmaceutiche Riunite s.r.l  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46 -(0) 8 7378800

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.