

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Optruma 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder lactose (149,40 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter. Tabletterne er elliptiske, hvide og påtrykt koden 4165.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Optruma 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 Optruma eller anden behandling, inklusiv østrogener, skal tages for den enkelte postmenopausale kvinde, bør menopausale symptomer, effekt på uterint væv og brystvæv og kardiovaskulære risici og fordele indgå i overvejelserne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er én tablet daglig ved oral administration. Tabletten kan tages på et hvilket som helst tidspunkt af dagen uden hensyntagen til måltider. Optruma 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.

Nedsat nyrefunktion:

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

Nedsat leverfunktion:

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

Pædiatrisk population:

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

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 (se pkt. 4.6).

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

Leverfunktionsnedsættelse inklusive cholestasis.

Svært nedsat nyrefunktion.

Uforklaret uterin blødning.

Optruma 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. Optruma 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 studie 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 apopleksi 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. 4.8). Dette skal tages i betragtning, når der ordineres raloxifen til postmenopausale kvinder, der tidligere har haft apopleksi 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 Optruma, 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 raloxifenbehandling 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 plasma-koncentrationer af raloxifen, som var 2,5 gange højere end hos kontrolgruppen. Denne stigning korrelerede med totale bilirubinkoncentrationer. Derfor kan Optruma ikke anbefales til patienter med nedsat leverfunktion. 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 Optruma hos patienter med brystcancer er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Der findes ikke tilgængelige data omkring samtidig brug af Optruma og midler brugt i behandlingen af tidlig eller avanceret brystcancer. Derfor bør Optruma først anvendes til behandling eller forebyggelse af osteoporose, når behandlingen af brystcancer inklusiv adjuverende behandling er tilendebragt.

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

Optruma er ikke effektivt til reduktion af vasodilatation (hedestigninger) eller andre menopause-symptomer, som er forbundet med østrogenmangel.

Optruma indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige tilstande såsom galactoseintolerans, Lapp-laktase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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 Optruma-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. C_{max} af digoxin øges med mindre end 5 %.

Virkingen af samtidig medicin på raloxifen-plasmakoncentrationer blev evalueret i de kliniske studier til forebyggelse og behandling af osteoporose. Lægemidler, som hyppigt blev anvendt samtidig med raloxifen, omfattede: paracetamol, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (såsom acetylsalicylsyre, ibuprofen og naproxen), perorale antibiotika, H₁- og H₂-receptorantagonister 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 studie, 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 Optruma.

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 plasmakoncentrationer 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, inklusiv køns-hormonbindende 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

Optruma må kun anvendes af postmenopausale kvinder.

Optruma 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, skal patienten informeres om den mulige risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

Det ukendt, om raloxifen/raloxifenmetabolitter udskilles i human mælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Derfor kan klinisk anvendelse ikke anbefales til ammende kvinder. Optruma kan påvirke barnets udvikling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 Optruma, 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 studier til forebyggelse af osteoporose forekom behandlingsophør som følge af enhver bivirkning hos 10,7 % af 581 Optruma-behandlede patienter og hos 11,1 % af 584 placebo-behandlede patienter. Blandt deltagere i studier til behandling af osteoporose forekom behandlingsophør som følge af enhver bivirkning hos 12,8 % af 2.557 Optruma-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 ($< 1/10.000$).

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

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

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

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sammenlignet med placebobehandlede patienter var forekomsten af vasodilatation (hedestigninger) let øget hos patienter, som blev behandlet med Optruma (kliniske studie til forebyggelse af osteoporose, 2 til 8 år postmenopausal, 24,3 % for Optruma og 18,2 % for placebo; kliniske studier til behandling af osteoporose, gennemsnitlig alder på 66 år, 10,6 % for Optruma 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 studie med 10101 postmenopausale kvinder med dokumenteret koronar hjertesygdom eller med forhøjet risiko for koronar tilfælde (RUTH), var forekomsten af vasodilatation (hedeture) 7,8% hos raloxifenbehandlede patienter og 4,7% hos placebobehandlede patienter.

I alle placebokontrollerede kliniske studier med raloxifen mod osteoporose forekom venøse tromboemboliske tilfælde, inklusiv 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 Optruma-behandlede patienter i forhold til placebo. Risikoen for et tromboembolisk tilfælde var størst i de første fire måneder af behandlingen. Thrombophlebitis i overfladiske vener forekom med en frekvens på mindre end 1 %.

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

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 opfølgningstid 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 Optruma og 1,9 % for placebo blandt deltagere i studier til forebyggelse af osteoporose og 9,2 % for Optruma og 6,0 % for placebo blandt deltagere i studie til behandling af osteoporose).

I RUTH-studiet blev kramper i benene observeret hos 12,1% af de raloxifenbehandlede patienter og hos 8,3% af de placebobehandlede patienter.

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

Perifert ødem, som ikke var statistisk signifikant ($p > 0,05$), men som viste en signifikant dosistendens, forekom med en hyppighed på 3,1 % for Optruma og 1,9 % for placebo blandt deltagere i studier til forebyggelse af osteoporose og med en hyppighed på 7,1 % for Optruma og 6,1 % for placebo blandt deltagere i studie til behandling af osteoporose.

I RUTH-studiet forekom perifert ødem hos 14,1% af de raloxifenbehandlede patienter og hos 11,7% af de placebobehandlede patienter, hvilket var statistisk signifikant.

Let nedsatte (6-10%) trombocytter er rapporteret under behandling med raloxifen i placebokontrollerede kliniske studie 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 placebobehandlede patienter.

I et studie (RUTH) med postmenopausale kvinder med dokumenteret koronar hjertesygdom eller med forhøjet risiko for koronar tilfælde, 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. Hyppigheden af kolecystektomi for raloxifen (2,3%) var ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo (2,0%).

Optruma (n = 317) blev i visse kliniske lægemiddelstudier sammenlignet med hormonal substitutionsterapi, som blev givet som kontinuerlig (n = 110) eller cyklisk (n = 205) kombinationsbehandling. Forekomsten af brystsymptomer og uterin blødning var hos raloxifenbehandlede kvinder signifikant lavere end hos kvinder, som blev behandlet med den ene eller anden form for hormonal substitutionsbehandling.

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 studier blev der givet daglige doser op til 600 mg i 8 uger og 120 mg i 3 år. I de kliniske studier 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 østrogen-receptor modulator, ATC-kode: G03XC01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Som en selektiv østrogen-receptor modulator (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 østrogen-receptorer samt regulering af genskpression. Denne binding resulterer i differentieret ekspression af flere østrogen-regulerede gener i forskelligt væv. Data tyder på, at østrogen-receptoren 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 asiatiske oprindelse og familiær disposition. Substitutionsbehandling modvirker som regel den ekscessive knogleresorption. Hos postmenopausale kvinder med osteoporose reducerer Optruma forekomsten af vertebrale frakturer, bevarer knoglemassen og øger knoglemineraltætheden (BMD).

Baseret på disse risikofaktorer er osteoporoseforebyggelse med Optruma 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 Optruma 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 Optruma 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 Optruma i 3 år for at afværge en eller flere frakturer. Behandling med Optruma 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 Optruma 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-vitamintilskud.

I RUTH-studiet blev de samlede kliniske frakturer indsamlet som et sekundært endpoint. Optruma 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. Under hele studiets længde var det tilladt samtidigt at bruge anden medicin med virkning på knoglerne.

ii) Knoglemineraltæthed (BMD): Effekten af Optruma én gang daglig blev hos postmenopausale kvinder med eller uden uterus, og som var op til 60 år gamle, fastlagt over en toårig behandlingsperiode. Kvinderne havde været postmenopausale i 2 til 8 år. Tre studier inkluderede 1.764 postmenopausale kvinder, som blev behandlet med Optruma og calcium eller placebo suppleret med calcium. I et af disse studier var kvinderne tidligere blevet hysterektomeret. Optruma 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 studiepopulationen, der modtog Optruma i op til 7 år. I studier til forebyggelse af osteoporose var den procentdel af studie personer, som oplevede en forøgelse eller en reduktion af BMD under behandling med raloxifen, henholdsvis 63 % og 37 % for rygsøjlen og henholdsvis 71 % og 29 % for hofte.

iii) Calcium-kinetik. Optruma og østrogen påvirker knogleombygningen og calciummetabolismen på samme måde. Optruma 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 Optruma overfor 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 studier har vist, at en daglig dosis af Optruma på 60 mg signifikant nedsatte total kolesterol (3-6 %) og LDL kolesterol (4-10 %). De kvinder, som havde de højeste baseline kolesterolkoncentrationer, oplevede også de største reduktioner. Koncentrationerne af HDL kolesterol og triglycerid ændredes ikke signifikant. Efter 3 års behandling reducerede Optruma fibrinogen (6,71 %). I osteoporosebehandlingsundersøgelsen havde signifikant færre Optruma-behandlede patienter behov for påbegyndelse af lipidsænkende behandling i forhold til placebo.

Optruma-behandling i 8 år havde ingen signifikant effekt på risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter, der medvirkede i osteoporosebehandlings studiet. Tilsvarende sås i RUTH-studiet at raloxifen ikke påvirkede hyppigheden af hjerteinfarkt, indlæggelse på grund af akut hjertesygdom, apopleksi 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 raloxifenbehandling, 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 studier stimulerede Optruma ikke det postmenopausale endometrium. Sammenlignet 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. Raloxifenbehandlede 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 Optruma 60 mg/dag, viste non-proliferative endometrier hos alle patienter. Endvidere viste en undersøgelse med 2,5 gange den anbefalede daglige dosis af Optruma ingen tegn på endometrieproliferation og ingen forøgelse af livmoderstørrelse.

I osteoporosebehandlingsundersøgelsen blev endometrietykkelsen evalueret årligt i 4 år i en undergruppe af undersøgelsespopulationen (1.644 patienter). Målinger af endometrietykkelsen hos Optruma-behandlede kvinder afveg ikke fra baseline efter 4 års behandling. Der var ingen forskel mellem Optruma- og placebo-behandlede kvinder i forekomsten af vaginal blødning (pletblødning) eller vaginalt udflåd. Færre Optruma-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

Optruma stimulerer ikke brystvæv. I alle placebokontrollerede studier var der ingen forskel mellem Optruma og placebo med hensyn til frekvens og sværhedsgrad af brystsymptomer (ingen hævelse, ømhed og brystmerter).

I løbet af de 4 års osteoporosebehandlings studier (med 7705 patienter), reducerede Optruma-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). Optruma 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. Præsistemisk glukuronidering er omfattende. Absolut biotilgængelighed af raloxifen er 2%. Den tid, det tager at nå den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration 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

glukuronid metabolitter. Koncentrationen af raloxifen opretholdes ved hjælp af det enterohepatiske kredsløb, hvilket resulterer i en plasmahalveringstid på 27,7 timer.

Resultater fra perorale enkelt doser 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-farmakokinetisk undersøgelse medførte et 47% fald i fedtfri legemsvægt-justeret creatinin-clearance et 17% fald i raloxifenclearance 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. Plasmakoncentrationerne af raloxifen var ca. 2,5 gange højere end hos kontrolgruppen og korrelerede med bilirubinkoncentrationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I en toårig carcinogenicitetsundersøgelse af rotter observeredes en øget forekomst af ovarietumorer af granulosa-/thecacelle oprindelse 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-/thecacelle oprindelse og benigne tumorer af epitelcelle oprindelse. 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 kuld størrelsen, 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 kuld størrelse, men påvirkede ikke udviklingen af afkommet i perioden frem til afvænning. Teratogenstudie 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 mammatumorer hos rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Povidon
Polysorbat 80
Lactose
Lactosemonohydrat
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Titandioxid (E171)
Polysorbat 80
Hydroxypropylmethylcellulose
Macrogol 400
Carnaubavoks

Tryk:

Shellac
Propylenglycol
Indigotin I (E132).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning. Må ikke fryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Optruma tabletter pakkes i PVC/PE/PCTFE blisterkort eller i tabletglas af high density polyethylen. Blisterpakninger indeholder 14, 28 eller 84 tabletter. Tabletglas indeholder 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 5. august 1998
Dato for sidste fornyelse: 11. august 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD måned ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om Optruma findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs 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**

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

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TABLETGLAS ETIKET, TABLETGLAS KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OPTRUMA 60 mg filmovertrukne tabletter
raloxifenhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid svarende til 56 mg raloxifen

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i originalemballagen.
Må ikke fryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/074/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Optruma

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERPAKNING FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OPTRUMA 60 mg filmovertrukne tabletter
raloxifenhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid svarende til 56 mg raloxifen

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i originalemballagen.
Må ikke fryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/074/001 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/98/074/002 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/98/074/003 84 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Optruma

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
BLISTER (ALLE BLISTERPAKNINGER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

OPTRUMA 60 mg filmovertrukne tabletter
raloxifenhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Optruma 60 mg filmovertrukne tabletter raloxifenhydrochlorid

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Optruma til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Optruma indeholder det aktive indholdsstof raloxifenhydrochlorid.

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

Virkning

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

Knogleskørhed er en sygdom, som gør Deres 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 De brækker Deres knogler, specielt rygsøjlen, hofterne og håndleddene. Knogleskørhed kan også medføre, at De får rygsmerter, bliver lavere og får en rund ryg.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Optruma

Tag ikke Optruma

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

- hvis De har svære problemer med nyrene.
- hvis De af ukendt årsag har blødning fra underlivet. Dette skal undersøges af Deres læge.
- hvis De har aktiv livmoderkræft, da der er utilstrækkelig erfaring med Optruma hos kvinder med denne sygdom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De tager Optruma

- hvis De ikke kan bevæge Dem normalt i nogen tid, fordi De sidder i kørestol, skal på hospitalet eller ligge i sengen efter en operation eller en uventet sygdom, da dette kan øge Deres risiko for blodpropper (blodprop i benene, blodprop i lungerne eller blodprop i øjets nethinde).
- Optrumahvis De har haft et slagtilfælde, eller hvis Deres læge har fortalt Dem, at De har høj risiko for at få et.
- hvis De har en leversygdom
- hvis De har brystkræft, idet der er begrænset erfaring med brug af Optruma hos kvinder med denne sygdom.
- hvis De tager hormontabletter med østrogen.

Det er usandsynligt, at Optruma vil give blødning fra underlivet. Enhver form for blødning fra underlivet, mens De tager Optruma, er derfor uventet. De bør have dette undersøgt af Deres læge.

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

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

Optruma indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter,

Brug af anden medicin sammen med Optruma

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, og vitaminer og mineraler.

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

Fortæl det til Deres læge, hvis De får colestyramin, der hovedsageligt anvendes som lipidsænkende medicin, da Optruma muligvis ikke virker så godt sammen med colestyramin.

Graviditet og amning

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

Anvend ikke Optruma hvis De ammer, da det muligvis udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal De tage Optruma

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteketspersonalet.

Doseringen er én tablet daglig. Det er lige meget, hvornår på dagen De tager din tablet, men hvis De tager tabletten på samme tidspunkt hver dag, er det nemmere at huske. De kan tage tabletten med eller uden mad.

Tabletterne er til oral anvendelse.

Synk tabletten hel. De skal synke tabletten med et glas vand eller anden væske. Del eller knus ikke tabletten inden indtagelse. En delt eller knust tablet kan smage dårligt, og der er risiko for, at De får en forkert dosis.

Deres læge vil fortælle Dem, hvor længe De skal tage Optruma. Deres læge vil måske også råde Dem til at tage kalk- eller vitamin D-tilskud.

Hvis De har taget for mange Optruma tabletter

Kontakt lægen eller apoteket. De kan få kramper i benene eller blive svimmel, hvis De har taget flere Optruma tabletter, end De skal.

Hvis De har glemt at tage Optruma

Tag en tablet lige så snart, De husker det, og fortsæt derefter som før. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte.

Hvis De holder op med at tage Optruma

De skal først tale med Deres læge om det.

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

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De 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 Optruma, har været lette.

Meget almindelig (kan ramme mere end 1 af 10 patienter):

- Hedeture
- Influenzasymptomer
- Gener fra mave-tarmkanalen 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 leverenzymmer stige under behandling med Optruma.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Optruma efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i originalemballagen. Må ikke fryses.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Optruma indeholder:

- Aktivt stof: raloxifenhydrochlorid. Hver tablet indeholder 60 mg raloxifenhydrochlorid, hvilket svarer til 56 mg raloxifen.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Povidon, polysorbit 80, lactose, lactosemonohydrat, crospovidon, magnesiumstearat.
Tabletovertræk: Titandioxid (E 171), polysorbit 80, hypromellose, macrogol 400, carnaubavoks.
Blæk: Shellac, propylenglycol, indigotin I (E 132).

Udseende og pakningsstørrelser

Optruma er hvide, ovale tabletter med et filmovertræk. Tabletterne er mærket med nummeret 4165. De fås i blisterpakninger eller i tabletglass af plastic. Blisterpakningerne indeholder 14, 28 eller 84 tabletter. Tabletglassene indeholder 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Pierre Fabre Médicament
Tél: + 33-(0) 1 49 10 80 00

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
Industrie 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Optruma på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.