

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optruma 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid, vilket motsvarar 56 mg raloxifen fri bas.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller laktos (149,40 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletterna är ovala, vita och märkta ”4165”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Optruma är avsett för behandling och förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Det har visats att incidensen av vertebrala frakturer, men ej av höftfrakturer, reduceras signifikant.

Vid val av behandling av den postmenopausala kvinnan med Optruma eller andra terapier inklusive östrogener skall hänsyn tas till menopausala symtom, effekter på uterus- och bröstvävnader samt kardiovaskulära för- och nackdelar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett dagligen, vilken kan intas när som helst under dagen och oberoende av måltider. På grund av sjukdomens natur är Optruma avsett för långtidsbehandling.

Tillskott av kalcium och vitamin D rekommenderas i regel till kvinnor med lågt intag av dessa ämnen via födan.

Äldre:

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Optruma bör inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Till patienter med måttligt och lindrigt nedsatt njurfunktion bör Optruma användas med försiktighet.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Optruma bör inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population:

Optruma ska inte ges till barn. Det finns ingen relevant indikation för Optruma hos barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Skall inte användas av fertila kvinnor (se avsnitt 4.6).

Pågående eller anamnes på venös tromboembolism (VTE) inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos.

Leverinsufficiens inkluderande gallstas.

Svår njurinsufficiens.

Uterin blödning av okänd etiologi.

Optruma skall inte användas av patienter med tecken eller symtom på endometrie-cancer, eftersom säkerheten i denna patientgrupp inte har studerats tillräckligt.

4.4 Varningar och försiktighet

Raloxifen associeras med en ökad risk för venös tromboembolism som är likartad den risk som rapporterats vid pågående hormonell substitutionsterapi. Hos patienter där det föreligger risk för venös tromboembolism skall, oavsett orsak, risk/nyttabalansen särskilt beaktas. Behandlingen med Optruma skall avbrytas vid tillstånd eller sjukdom som leder till långvarig immobilisering. Utsättande skall ske så snart som möjligt efter att sjukdomen debuterat eller tre dagar innan immobiliseringen börjar. Behandlingen skall inte återinsättas innan det utlösande tillståndet avklingat och patienten åter är fullt rörlig.

I en studie på postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser visades att raloxifen inte påverkade incidensen av hjärtinfarkt, akut koronarsyndrom som krävde sjukhusvård, total mortalitet, inkluderande total kardiovaskulär mortalitet, eller stroke, jämfört med placebo. Hos kvinnor som fick raloxifen rapporterades emellertid ett ökat antal dödsfall på grund av stroke. Frekvensen dödsfall på grund av stroke var 2,2 per 1 000 kvinnor per år för raloxifen jämfört med 1,5 per 1 000 kvinnor per år för placebo (se avsnitt 4.8). Hänsyn bör tas till detta vid förskrivning av raloxifen till postmenopausala kvinnor med stroke i anamnesen eller andra väsentliga riskfaktorer för stroke, såsom transitorisk ischemisk attack eller förmaksflimmer.

Ingenting tyder på att raloxifen ger upphov till proliferation av endometriet. Varje uterin blödning under Optruma-behandling är oväntad och skall utredas fullständigt av specialist. De två vanligaste diagnoserna i samband med uterin blödning under behandling med raloxifen var endometrieatrofi och benigna endometriepolyper. Hos postmenopausala kvinnor som fått raloxifen under 4 år rapporterades 0,9 % benigna endometriepolyper jämfört med 0,3 % hos kvinnor som erhållit placebo.

Raloxifen metaboliseras huvudsakligen i levern. Enstaka doser av raloxifen givna till patienter med cirrhos och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) gav plasmakoncentrationer av raloxifen cirka 2,5 gånger kontrollgruppens. Ökningen var korrelerad till koncentrationen av totalt bilirubin. Därför ska Optruma inte användas till patienter med leverinsufficiens. Nivåerna av totalt S-bilirubin, γ -glutamyltransferas, alkalisk fosfatas, ALAT och ASAT skall, om förhöjda värden observeras, noga följas under behandlingen.

Begränsade kliniska data tyder på att raloxifen kan ha samband med en markant ökning av serumtriglycerider hos patienter med tidigare oral östrogeninducerad hypertriglyceridemi (>5,6 mmol/l). Hos patienter med denna sjukdomshistoria bör serumtriglycerider mätas under behandling med raloxifen.

Säkerheten av Optruma hos patienter med bröstcancer har inte studerats tillräckligt. Inga data finns tillgängliga från samtidig användning av Optruma och medel som används vid behandling av tidig eller avancerad bröstcancer. Därför skall Optruma endast användas för behandling eller förebyggande av osteoporos efter det att behandlingen av bröstcancer, inklusive adjuvant terapi, har avslutats.

Samtidig administrering av raloxifen och systemiska östrogener rekommenderas inte eftersom säkerhetsdata för sådan användning är begränsade.

Optruma minskar varken vasodilatation (värmevallningar) eller andra övergångsbesvär som beror på brist på östrogener.

Optruma innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering med antingen kalciumkarbonat eller andra antacida innehållande aluminium- eller magnesiumhydroxid påverkar inte absorptionen av raloxifen.

Samtidig administrering av raloxifen och warfarin förändrar inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. Smärre sänkningar av protrombintiden har dock observerats. Om raloxifen ges samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat skall protrombintiden därför följas. Effekterna på protrombintid kan dröja flera veckor om Optruma sätts in under pågående antikoagulationsbehandling med kumarinpreparat.

Raloxifen givet som engångsdos påverkar ej farmakokinetiken för metylprednisolon.

Raloxifen påverkar inte AUC för digoxin vid steady-state-koncentration. Den maximala plasmakoncentrationen av digoxin ökade med mindre än 5 %.

Förändring i plasmakoncentrationerna av raloxifen vid samtidig tillförsel av andra läkemedel utvärderades i de kliniska studierna. Frekvent förekommande, samtidigt givna läkemedel inkluderade paracetamol, icke-steroida antiinflammatoriska medel (exempelvis acetylsalicylsyra, ibuprofen och naproxen), orala antibiotika, H₁-antagonister, H₂-antagonister och bensodiazepiner. Samtidig administrering av dessa medel hade ingen kliniskt relevant effekt på plasmakoncentrationerna av raloxifen.

Samtidigt bruk av vaginala östrogenpreparat medgavs under de kliniska prövningarna, i de fall atrofiska, vaginala symtom förelåg. Det förekom inget ökat bruk hos Optruma-patienterna jämfört med placebogruppen.

Raloxifen interagerade ej med proteinbindningen av warfarin, fenytoin eller tamoxifen *in vitro*.

Raloxifen skall inte ges samtidigt med kolestyramin (eller andra anjonbytarresiner), som signifikant reducerar absorptionen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen.

De maximala koncentrationerna av raloxifen reduceras vid samtidig administrering av ampicillin. Eftersom den totala absorptionen och eliminationshastigheten för raloxifen inte påverkas, kan raloxifen dock administreras samtidigt med ampicillin.

Raloxifen ger en smärre ökning av koncentrationerna av hormonbindande globuliner inkluderande steroidhormonbindande globulin (SHBG), tyroxinbindande globulin (TBG) och kortikosteroidbindande globulin (CBG) med åtföljande ökning av de totala hormonkoncentrationerna. Dessa förändringar påverkar inte koncentrationerna av fria hormoner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Optruma är enbart avsett för postmenopausala kvinnor.

Optruma skall inte användas av fertila kvinnor. Raloxifen kan orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Om detta läkemedel av misstag används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med Optruma, skall hon informeras om den möjliga risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om raloxifen/raloxifenmetaboliter passerar till bröstmjolk. Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Behandling med raloxifen kan därför inte rekommenderas till ammande kvinnor. Optruma kan påverka barnets utveckling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Raloxifen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Översikt av säkerhetsprofilen

Den kliniskt mest betydelsefulla biverkningen som rapporterats hos postmenopausala kvinnor efter behandling med Optruma är venös tromboembolism (se avsnitt 4.4) som inträffat hos mindre än 1% av behandlade patienter.

b. Översikt av biverkningar i tabellform

Nedanstående tabell visar de biverkningar och deras förekomst som observerats i de studier för behandling och förebyggande som genomförts på mer än 13 000 postmenopausala kvinnor, med tillägg av biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen. Behandlingstiden var i dessa studier mellan 6 och 60 månader. Merparten av biverkningarna har vanligen inte krävt terapiavbrott.

Frekvens av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen har beräknats med utgångspunkt från placebo-kontrollerade kliniska prövningar (som innefattar totalt 15 234 patienter, 7 601 behandlade med raloxifen 60 mg och 7 633 med placebo) hos postmenopausala kvinnor med osteoporos, eller med fastställd koronar hjärtsjukdom (CHD), eller med ökad risk för koronar hjärtsjukdom, utan att jämföra med frekvensen av dessa biverkningar i placebogrupperna.

Terapiavbrott p g a biverkningar gjordes under profylaxstudierna av 10,7 % av de 581 Optruma-behandlade patienterna, jämfört med 11,1 % av de 584 placebobehandlade patienterna. I behandlingsstudierna avbröts behandlingen p g a biverkningar av 12,8 % av de 2557 Optruma-behandlade patienterna och av 11,1 % av de 2576 placebobehandlade patienterna.

Följande klassificering vid angivande av biverkningar har använts: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet <i>Mindre vanlig:</i> Trombocytopeni ^a
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanlig:</i> Huvudvärk, inkluderande migrän ^a <i>Mindre vanlig:</i> stroke med dödlig utgång
Blodkärl <i>Mycket vanlig:</i> Vasodilatation (värmevallningar). <i>Mindre vanlig:</i> Venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism, retinal Ventrombos, ytlig ventromboflebit. Artäremboli ^a
Magtarmkanalen <i>Mycket vanlig:</i> Gastrointestinala symtom ^a som illamående, kräkningar, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad <i>Vanlig:</i> Utslag ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Vanlig:</i> Vadkramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Vanlig:</i> Lindriga bröstsymtom ^a som smärta, svullnad och ömhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanlig:</i> Influensaliknande symtom. <i>Vanlig:</i> Perifera ödem
Undersökningar <i>Mycket vanlig:</i> Förhöjt blodtryck ^a

^aTermer införda baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktionen.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Frekvensen av vasodilatation (värmevallningar) var något förhöjd vid Optruma-behandling jämfört med placebobehandling (i profylaxstudierna 2-8 år postmenopausalt 24,3 % för Optruma och 18,2 % för placebo; i behandlingsstudierna, patientmedelålder 66 år, 10,6 % för Optruma och 7,1 % för placebo). Denna biverkning var vanligast under de 6 första månaderna av behandlingen och debuterade sällan efter denna tidsperiod.

I en studie på 10 101 postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser (RUTH) var förekomsten av vasodilatation (värmevallningar) 7,8 % hos de raloxifenbehandlade patienterna och 4,7 % hos de placebobehandlade patienterna.

I de placebokontrollerade studierna med raloxifen vid osteoporos förekom venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos i en frekvens av ca 0,8 % eller 3,22 fall per 1 000 patientår. Hos patienter behandlade med Optruma observerades en relativ risk på 1,60 (konfidensintervall 0,95-2,71) jämfört med patienter behandlade med placebo. Risken för tromboembolytisk sjukdom var störst under de fyra första behandlingsmånaderna. Ytlig ventromboflebit uppträdde i en frekvens lägre än 1 %.

Venösa tromboemboliska händelser förekom i RUTH-studien i en frekvens av cirka 2,0 % eller 3,88 fall per 1 000 patientår i raloxifengruppen och 1,4 % eller 2,70 % per 1 000 patientår i placebogruppen. Risken (hazard ratio) för venös tromboembolism var 1,44 (1,06-1,95) i RUTH-studien. Ytlig ventromboflebit förekom i en frekvens av 1 % i raloxifengruppen och 0,6 % i placebogruppen.

I RUTH-studien påverkade inte raloxifen incidensen av stroke jämfört med placebo. Däremot rapporterades ett större antal dödsfall på grund av stroke i gruppen som behandlades med raloxifen. Frekvensen av stroke med dödlig utgång var 2,2 per 1 000 kvinnor per år för raloxifen jämfört med 1,5 per 1 000 kvinnor per år för placebo (se avsnitt 4.4). Under en genomsnittlig uppföljningsperiod på 5,6 år avled 59 (1,2%) raloxifen-behandlade kvinnor på grund av stroke jämfört med 39 (0,8%) kvinnor behandlade med placebo.

En annan biverkning var vadmkrper (5,5 % för Optruma och 1,9 % för placebo under profylaxstudierna, respektive 9,2 % för Optruma och 6,0 % för placebo under behandlingsstudierna). I RUTH-studien observerades vadmkrper hos 12,1 % av de raloxifenbehandlade patienterna och hos 8,3 % av de placebobehandlade patienterna.

Influensaliknande symtom sågs hos 16,2 % av de Optruma-behandlade patienterna och hos 14,0 % av de placebobehandlade patienterna.

Frekvensen av perifera ödem var inte statistiskt signifikant ökad ($p > 0,05$), men uppvisade en signifikant, dosberoende trend. Frekvensen var 3,1 % för Optruma och 1,9 % för placebo under profylaxstudierna respektive 7,1 % för Optruma och 6,1 % för placebo under behandlingsstudierna. Perifera ödem förekom i RUTH-studien hos 14,1 % av de raloxifenbehandlade patienterna och hos 11,7 % av de placebobehandlade patienterna, vilket var statistiskt signifikant.

Något sänkta trombocytvärden (6-10 %) har rapporterats vid raloxifenbehandling i de placebokontrollerade kliniska studierna av osteoporos med raloxifen.

Sällsynta fall av måttligt förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT har rapporterats. Ett orsakssamband kan inte uteslutas. Motsvarande frekvens av ökade värden förekom hos placebogruppen.

I en studie (RUTH) med postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser observerades ytterligare en biverkning, kolelitiasis, i en frekvens av 3,3 % för de raloxifenbehandlade patienterna och 2,6 % för de placebobehandlade patienterna. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg i frekvens kolecystektomi mellan raloxifen (2,3 %) och placebo (2,0 %).

Optruma (n=317) jämfördes i kliniska studier med hormonell substitutionsterapi (HRT) given som kontinuerlig (n=110) eller cyklisk (n=205) kombinationsbehandling. Frekvensen av bröstsymtom och uterina blödningar var signifikant lägre hos dem som behandlades med raloxifen än i någon av de grupper som erhöLL HRT.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoseri

I några kliniska studier har dagliga doser av upp till 600 mg getts i 8 veckor och 120 mg i 3 år. Inga fall av överdosering med raloxifen har rapporterats under de kliniska studierna.

Symtom som benkramp och yrsel har rapporterats hos vuxna patienter, som tog mer än 120 mg vid ett enda intagstillfälle.

Vid oavsiktlig överdosering hos barn under 2 år har den högsta rapporterade dosen varit 180 mg. Hos barn var symtomen vid oavsiktlig överdosering ataxi, yrsel, kräkningar, hudutslag, diarré, tremor och värmekänsla med rodnad samt förhöjt värde på alkaliskt fosfatas.

Den högsta överdosen har varit cirka 1,5 g. Inga dödsfall i samband med överdosering har rapporterats.

Det finns ingen specifik antidot mot raloxifenhydroklorid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv östrogenreceptormodulator. ATC-kod: G03XC01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptormodulator (SERM) med selektiva agonist- eller antagonisteffekter på vävnad som påverkas av östrogen. Raloxifen fungerar som agonist på ben och delvis på kolesterolmetabolism (minskning i total- och LDL-kolesterol), dock ej på hypotalamus eller på uterus- och bröstvävnad.

Raloxifens biologiska aktivitet utövas, liksom hos östrogen, genom bindning med hög affinitet till östrogenreceptorer och reglering av genuttryck. Denna bindning ger upphov till differentierade uttryck av multipla östrogenreglerade gener i olika vävnader. Data tyder på att östrogenreceptorn kan reglera genuttrycket på minst två olika sätt, vilka är ligand-, vävnads- och/eller genspecifika.

a) *Effekter på skelettet*

Den minskning i östrogennivå som inträffar vid menopaus, leder till en markant ökning av benresorption, förlust av benmassa och risk för fraktur. Förlusten av benmassa sker speciellt snabbt under de första 10 åren efter menopaus eftersom nybildningen av ben inte motsvarar de resorptiva förlusterna. Andra riskfaktorer som kan leda till utveckling av osteoporos innefattar tidig menopaus, osteopeni (minst en standardavvikelse under "peak bone mass"), tunn kroppsbyggnad, kaukasiskt eller asiatiskt ursprung samt familjär förekomst av osteoporos. Hormonell substitutionsterapi motverkar i regel den excessiva benresorptionen. Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos minskar Optruma incidensen av vertebrala frakturer, bevarar benmassan och ökar bentätheten.

Optruma är baserat på dessa riskfaktorer och med hänsyn till den höga livstidsrisken för osteoporotiska frakturer, avsett för förebyggande behandling av osteoporos för kvinnor under de första 10 åren efter menopaus och som har en bentäthet i ryggraden mellan 1,0 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för en ung normalpopulation. Optruma är dessutom avsett för behandling av osteoporos eller etablerad osteoporos hos kvinnor med en bentäthet i ryggraden på 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för en ung normalpopulation och/eller med vertebrala frakturer och då oavsett bentäthet.

i) Incidens av frakturer. I en studie av 7 705 postmenopausala kvinnor med en medelålder på 66 år och med osteoporos eller osteoporos med fraktur, minskade 3 års behandling med Optruma incidensen av vertebrala frakturer med 47 % (relativ risk 0,53, konfidensintervall 0,35-0,79, $p < 0,001$) respektive 31 % (relativ risk 0,69, konfidensintervall 0,56-0,86, $p < 0,001$). 45 kvinnor med osteoporos eller 15 kvinnor med osteoporos med fraktur behövde behandlas 3 år för att förhindra en eller flera vertebrala frakturer. Behandling med Optruma under 4 år minskade incidensen av vertebrala frakturer med 46 % (relativ risk 0,54, konfidensintervall 0,38-0,75) hos patienter med osteoporos och med 32 % (relativ risk 0,68, konfidensintervall 0,56-0,83) hos patienter med osteoporos med en existerande fraktur. Under enbart det fjärde året reducerade Optruma risken för ny vertebral fraktur med 39 % (relativ risk 0,61, konfidensintervall 0,43-0,88). Effekt på extravertebrala frakturer har inte visats. Från det fjärde till det åttonde året tilläts samtidig behandling med bisfosfonat, kalcitonin och fluorider och alla patienter i denna studie erhöll tillägg av kalcium- och D-vitamin. I RUTH-studien noterades kliniska frakturer totalt som en sekundär endpoint. Optruma reducerade incidensen av kliniska vertebrala frakturer med 35 % jämfört med placebo (riskförhållande (HR) 0,65, konfidensintervall 0,47-0,89). Dessa resultat kan ha påverkats av skillnader i bentäthet (BMD) och vertebrala frakturer vid studiens början. Ingen skillnad noterades mellan behandlingsgrupperna vad beträffar incidens av nya extravertebrala frakturer. Under hela studieperioden tilläts samtidig användning av andra benaktiva läkemedel.

ii) Bentäthet (BMD). Effekten hos Optruma givet en gång dagligen till postmenopausala kvinnor i ålder upp till 60 år med eller utan uterus, studerades under en behandlingsperiod på två år. Kvinnorna hade varit postmenopausala i 2 till 8 år. Tre studier inkluderade 1 764 postmenopausala kvinnor som behandlades med Optruma eller placebo, i båda fallen med samtidigt tillägg av kalcium. I en av dessa studier hade kvinnorna genomgått hysterektomi. Optruma gav signifikanta öknningar av bentäthet mätt på höftben och ryggrad samt total mängd mineraliserad vävnad i kroppen jämfört med placebo. Denna ökning bestod i regel av en ökning på 2 % av BMD jämfört med placebo. En likartad ökning av BMD sågs i behandlingsstudierna där Optruma administrerades i upp till 7 år. I de profylaktiska studierna var den andel av försökspersonerna som under raloxifenbehandlingen erfor en ökning respektive minskning i BMD vad gäller ryggrad 63 % respektive 37 % samt vad gäller totalt höftben 71 % respektive 29 %.

iii) Kalciumkinetik. Optruma och östrogen påverkar benremodellering och kalciummetabolism på ett likartat sätt. Optruma gav upphov till minskad benresorption och en förskjutning mot positiv kalciumbalans på i genomsnitt 60 mg per dag, framförallt orsakad av en minskad kalciumförlust i urin.

iv) Histomorfometri (benkvalitet). I en studie som jämförde Optruma med östrogen, var ben från patienter behandlade med båda läkemedlen histologiskt normalt, utan tecken på mineraliseringsdefekter, filtben eller mörghärdar.

Raloxifen minskar benresorptionen. Denna effekt på ben visar sig som en minskning av benomsättningsmarkörer i serum och urin, minskning i benresorption baserat på kinetiska studier med märkt kalcium, ökning av BMD och minskning av frakturincidens.

b) Effekter på lipidmetabolism och kardiovaskulär risk

Kliniska studier visade att en daglig dos på 60 mg Optruma signifikant sänkte total kolesterol (3-6 %) och LDL-kolesterol (4-10 %). Kvinnor med de högsta, ursprungliga kolesterolvärdena erfor störst minskning. HDL-kolesterol och triglyceridkoncentrationerna ändrades inte signifikant. Efter 3 års behandling minskade Optruma fibrinogen (6,71 %). I behandlingsstudien krävde, jämfört med placebo, signifikant färre Optruma-behandlade patienter insättning av lipidsänkande behandling.

Behandling med Optruma i 8 år påverkade inte signifikant risken för kardiovaskulära incidenser hos patienter i behandlingsstudien på osteoporos. I RUTH-studien erhöles samma resultat; raloxifen påverkade inte incidens av hjärtinfarkt, akut koronarsyndrom som krävde sjukhusvård, stroke eller total mortalitet, inkluderande total kardiovaskulär mortalitet, jämfört med placebo (för förhöjd risk av stroke med dödlig utgång, se avsnitt 4.4).

Den relativa risken för venös tromboembolisk sjukdom vid behandling med raloxifen var 1,60 (konfidensintervall 0,95-2,71) jämfört med placebo. Den var 1,0 (konfidensintervall 0,3-6,2) vid jämförelse med östrogen eller hormonell substitutionsterapi. Risken för tromboembolisk sjukdom var störst under de fyra första månaderna av behandlingen.

c) Effekter på endometrium och bäckenbotten

I kliniska prövningar stimulerades inte det postmenopausala endometriet av Optruma. Jämfört med placebo, orsakade raloxifen varken stänkblödning, blödning eller endometriehyperplasi. Nära 3 000 undersökningar med transvaginalt ultraljud (TVU) på 831 kvinnor från alla dosgrupper utvärderades. Raloxifenbehandlade kvinnor visade genomgående en endometrietjocklek som inte gick att särskilja från placebogruppen. Efter tre års behandling observerades en minst 5 mm ökning av endometriets tjocklek, mätt med transvaginalt ultraljud, hos 1,9 % av de 211 kvinnor som behandlades med 60 mg raloxifen dagligen jämfört med 1,8 % av de 219 kvinnor som fick placebo. Det förelåg heller inte någon skillnad mellan raloxifen- och placebogrupperna vad gäller förekomsten av rapporterade uterina blödningar.

Endometriebiopsier tagna efter sex månaders behandling med 60 mg Optruma dagligen uppvisade ett endometrium utan proliferation hos samtliga patienter. I en studie med doser av Optruma motsvarande

2,5 gånger den rekommenderade dagliga dosen, förelåg heller inte några tecken på endometrieproliferation eller förstoring av uterus.

I behandlingsstudien gjordes under 4 år årliga mätningar av endometriets tjocklek hos en subgrupp av patienter (1 644 patienter). Endometriets tjocklek hos Optruma-behandlade kvinnor skiljde sig efter 4 års behandling inte från utgångsvärdena. Ingen skillnad observerades i incidensen av vaginala blödningar (stänklödning) eller vaginala flytningar mellan Optruma-behandlade kvinnor och placebobehandlade. Färre Optruma-behandlade kvinnor jämfört med placebobehandlade krävde kirurgiskt ingrepp på grund av livmoderframfall. Säkerhetsdata från 3 års raloxifenbehandling tyder inte på ökad förslappning av muskulaturen i bäckenbotten och behov av bäckenbottenoperation vid behandling med raloxifen.

Raloxifen ökade inte risken för endometrie- eller ovariecancer under 4 år. Hos postmenopausala kvinnor som fått raloxifen under 4 år, rapporterades 0,9 % benigna endometriepolyper jämfört med 0,3 % hos kvinnor som erhållit placebo.

d) Effekter på bröstvävnad

Optruma stimulerar inte bröstvävnad. Det förelåg ingen skillnad med avseende på frekvens och svårighetsgrad av bröstsymtom (ingen svullnad, spänning och bröstsmärta) mellan Optruma och placebo i någon av de placebokontrollerade studierna.

Under de 4 år som behandlingsstudien på osteoporos pågått (inkluderande 7 705 patienter) minskade Optruma-behandling jämfört med placebo risken för bröstcancer totalt sett med 62 % (relativ risk 0,38, konfidensintervall 0,21-0,69), risken för invasiv bröstcancer med 71 % (relativ risk 0,29, konfidensintervall 0,13-0,58) och risken för invasiv östrogenreceptorpositiv bröstcancer med 79 % (relativ risk 0,21, konfidensintervall 0,07-0,50). Optruma påverkar ej risken för östrogenreceptornegativ bröstcancer. Dessa observationer stödjer slutsatsen, att raloxifen inte har någon egen östrogen agonistverkan på bröstvävnad.

e) Effekter på den kognitiva funktionen

Inga negativa effekter har setts på den kognitiva funktionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Raloxifen absorberas snabbt efter oralt intag. Vid peroral tillförsel absorberas cirka 60 %. Den presystemiska glukuronideringen är omfattande. Absoluta biotillgängligheten av raloxifen är 2 %. T_{max} och biotillgänglighet är beroende av metabolismen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen och dess glukuronidmetaboliter.

Distribution

Raloxifen distribueras i hög grad i kroppen. Distributionsvolymen är inte dosberoende. Raloxifen binds starkt till plasmaproteiner (98-99 %).

Metabolism

Raloxifen genomgår betydande förstapassagemetabolism till glukuronidkonjugaten raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid och raloxifen-6, 4'-diglukuronid. Inga andra metaboliter har påvisats. Raloxifen utgör mindre än 1 % av de sammanlagda koncentrationerna av raloxifen och glukuronidmetaboliter. Raloxifennivåerna upprätthålls genom enterohepatisk cirkulation, vilket ger en halveringstid i plasma på 27,7 timmar.

Resultat från tillförsel av enstaka orala doser ger relevant information för upprepad dosering. Ökad dos av raloxifen resulterar i en något mindre än proportionell ökning av den totala exponeringen (AUC).

Elimination

Huvuddelen av en dos raloxifen och dess glukuronidmetaboliter utsöndras inom fem dagar och återfinns huvudsakligen i faeces och till mindre än 6 % i urin.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens - Mindre än 6 % av den totala dosen elimineras i urinen. I en populationsfarmakokinetisk studie resulterade en 47 %-ig minskning av kreatininclearance justerad för "lean body mass", i en minskning av clearance för raloxifen på 17 % och på 15 % för konjugatet.

Leverinsufficiens - Farmakokinetiken vid enstaka doser av raloxifen till patienter med cirros och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) har jämförts med den hos friska. Koncentrationen av raloxifen i plasma var cirka 2,5 gånger högre än i kontrollgruppen och var korrelerad till bilirubinkoncentrationerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en två års karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökning av ovarietumörer med ursprung i granulosa/thecaceller hos honor givna högdos (279 mg/kg/dag). Systemisk exponering (AUC) av raloxifen i denna grupp var ungefär 400 gånger högre än hos postmenopausala kvinnor som givits 60 mg. I en 21-månaders karcinogenicitetsstudie på mus, erhöles en ökad incidens testikulära intersticiecellstumörer samt prostata-adenom och adenokarcinom hos handjur givna 41 eller 210 mg/kg och av prostatiskt leiomyoblastom hos handjur som fått 210 mg/kg. Bland mushonor som fått 9 till 242 mg/kg (motsvarande 0,3-32 gånger AUC på människa) sågs en ökad incidens av ovarietumörer innefattande både benigna och maligna tumörer med ursprung i granulosa/thecaceller och benigna tumörer från epitelceller. Hondjuren i dessa studier behandlades under den reproduktiva delen av sin levnad, när deras ovarier var verksamma och mycket mottagliga för hormonell stimulering. I motsats till de ytterst receptiva ovarierna i denna gnagarmodell är ovarierna hos människa relativt okänsliga för reproduktiv, hormonell stimulering efter menopaus.

Raloxifen visade ingen gentoxicitet i något av det omfattande batteri av tester som använts.

De observerade effekterna på reproduktion och utveckling hos djur överensstämmer med den farmakologiska profilen för raloxifen. Vid doser på 0,1 till 10 mg/kg/dag störde raloxifen estruscyklerna hos råttor under behandling, men fördröjde inte fertila parningar efter behandlingens slut och minskade endast marginellt kullstorleken, förlängde dräktigheten och förändrade tidpunkterna för den neonatala utvecklingen. Vid tillförsel under preimplantationsperioden, fördröjde och förhindrade raloxifen embryoimplantationen, vilket resulterade i förlängd dräktighet och minskad kullstorlek men utvecklingen från födelse till avvänjning påverkades inte. Teratologistudier utfördes på kanin och råttor. Abortering och låg frekvens av ventrikelseptumdefekt ($\geq 0,1$ mg/kg) och hydrocefali (≥ 10 mg/kg) observerades hos kanin. Hos råttor förekom fördröjd fosterutveckling, vågformade revben och håligheter i njurarna (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen är ett potent antiöstrogen i råttuterus och förhindrade tillväxt av östrogenberoende mammartumörer hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon
Polysorbat 80
Laktos
Laktosmonohydrat
Krosavidon
Magnesiumstearat

Dragéhölje:

Titandioxid (E171)
Polysorbat 80
Hypromellos
Makrogol 400
Karnaubavax

Tryckfärg:

Shellack
Propylenglykol
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Optruma tabletter är förpackade antingen i tryckförpackningar av PVC/PE/PCTFE eller i plastburkar av HDPE. Tryckförpackningarna innehåller 14, 28 eller 84 tabletter. Burkarna innehåller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i alla länder.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 5 augusti 1998
Datum för förnyat godkännande: 11 augusti 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

DD månad ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Lilly SA
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ FLASKA, ETIKETT PÅ YTTERKARTONG FÖR FLASKA:

1. LÄKEMEDELTS NAMN

OPTRUMA 60 mg filmdragerade tabletter
raloxifenhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid motsvarande 56 mg raloxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/074/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Optruma

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG FÖR TRYCKFÖRPACKNINGAR MED FILMDRAGERADE
TABLETTER:**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

OPTRUMA 60 mg filmdragerade tabletter
raloxifenhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid motsvarande 56 mg raloxifen.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**5. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

5. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Optruma

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

MÄRKNING AV SAMTLIGA BLISTERFÖRPACKNINGAR:

5. LÄKEMEDLETS NAMN

OPTRUMA 60 mg filmdragerade tabletter
raloxifenhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Optruma 60 mg filmdragerade tabletter (raloxifenhydroklorid)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar tecken på sjukdom som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Optruma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Optruma
3. Hur du tar Optruma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Optruma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

5. Vad Optruma är och vad det används för

Optruma innehåller den aktiva substansen raloxifenhydroklorid.

Optruma används för att behandla och förebygga benskörhet hos kvinnor efter menopaus. Optruma minskar risken för frakturer i ryggkotorna hos kvinnor som efter menopaus lider av benskörhet. Någon minskad risk för höftfrakturer har inte visats.

Hur Optruma fungerar

Optruma tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). När en kvinna når menopaus, sjunker nivåerna av det kvinnliga könshormonet, östrogen. Optruma hämmar några av de goda effekterna av östrogen efter menopausen.

Benskörhet är en sjukdom som gör att ditt skelett blir tunt och bräckligt – denna sjukdom är speciellt vanlig hos kvinnor efter menopaus. Även om inga symtom märks i början, gör benskörhet att risken för benbrott ökar, speciellt i ryggkotor, höfter och handleder. Benskörhet kan också orsaka ryggvärk, minska kroppslängden och ge en böjd rygg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Optruma

Ta inte Optruma

- Om du behandlas eller har behandlats för blodproppar (proppar i benen, lungorna eller i ögats näthinna)
- Om du är allergisk (överkänslig) mot raloxifen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om det fortfarande finns möjlighet att du kan bli gravid, Optruma kan skada ditt ofödda barn.
- Om du har en leversjukdom (exempelvis skrumplever, något nedsatt leverfunktion eller gulsot vid gallbesvär).
- Om du har svåra njurproblem.

- Om du utan känd orsak får en blödning från underlivet. Då måste din läkare undersöka dig.
- Om du har en pågående livmodercancer, eftersom erfarenheten är begränsad från behandling med Optruma av kvinnor med denna sjukdom.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Optruma.

- Om du är orörlig under en tid såsom rullstolsbunden, i behov av att läggas in på sjukhus eller att vara sängliggande för att tillfriskna efter en operation eller efter en oväntad sjukdom för att dessa tillstånd kan öka din risk för blodpropp (djup ventrombos, lungemboli eller retinal ventrombos).
- Om du har haft någon skadlig händelse i hjärnan (som beror på sjukdom i blodkärl eller propp, t.ex. hjärnblödning eller stroke) eller om din läkare har sagt till dig att du löper stor risk att få en sådan.
- Om du har leversjukdom.
- Om du har bröstcancer, eftersom erfarenheten är begränsad av behandling med Optruma hos kvinnor med denna sjukdom.
- Om du får östrogenbehandling.

Det är osannolikt att Optruma ger blödningar från underlivet. Därför är en underlivsblödning när du tar Optruma oväntad. Du ska då låta din läkare undersöka dig.

Optruma hjälper inte mot övergångsbesvär, som t.ex. värmevallningar.

Optruma sänker total kolesterol och LDL-kolesterol (det "onda" kolesterolet). Vanligtvis påverkar Optruma inte triglycerider eller HDL-kolesterol (det "goda" kolesterolet). Du ska emellertid tala med din läkare innan du använder Optruma om du tidigare tagit östrogen och erhållit extremt förhöjda triglyceridvärden.

Optruma innehåller laktos

Om din läkare har sagt till dig att du inte tål laktos, en typ av socker, ska du kontakta honom/henne innan du tar detta läkemedel.

Andra läkemedel och Optruma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Om du tar läkemedel som innehåller digitalis för hjärtat eller antikoagulantia för att förtunna blodet, t.ex. warfarin, kan din läkare behöva ändra doserna av dessa läkemedel.

Tala om för din doktor om du tar kolestyramin, som huvudsakligen används som ett lipidsänkande läkemedel då detta kan leda till sämre effekt av Optruma.

Graviditet och amning

Optruma är enbart till för kvinnor vars menstruationer helt upphört och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn. Optruma kan skada ditt ofödda barn.

Ta inte Optruma under amning, eftersom läkemedlet kan gå över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Optruma har ingen eller försumbar inverkan på din förmåga att köra bil eller att använda maskiner.

3. Hur du tar Optruma

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Doseringen är en tablett per dag. Det spelar ingen roll när på dagen du tar tablett, men det är lättare att komma ihåg läkemedlet genom att ta tablett vid samma tid varje dag. Du kan ta tablett med eller utan föda.

Tabletterna är för oral användning.

Optruma tabletter sväljes hela, antingen med eller utan vatten. Tablett ska inte delas eller krossas innan intag. En delad eller krossad tablett kan smaka illa och du riskerar att få i dig fel dos.

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska fortsätta att ta Optruma. Läkaren kan även råda dig att äta kalciumtabletter och D-vitamin.

Om du har tagit för stor mängd av Optruma

Kontakta läkare eller apotekspersonal. Om du har tagit för stor mängd av Optruma kan det hända att du får kramp i benen och får yrsel.

Om du har glömt att ta Optruma

Ta en tablett så snart du kommer ihåg och fortsatt sedan som vanligt. Ta inte en dubbel dos för att ersätta en glömd dos.

Om du slutar att ta Optruma

Sluta inte att ta Optruma utan att först tala med din läkare.

Det är viktigt att du fortsätter att ta Optruma så som läkaren föreskriver. Optruma kan behandla eller förebygga din benskörhet bara om du fortsätter att ta tabletterna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar av Optruma har varit lindriga.

Mycket vanliga biverkningar (drabbar mer än 1 patient av 10) är:

- Värmevallningar (vasodilatation)
- Influensasymtom
- Gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar, buksmärta och obehagskänsla i magen
- Ökat blodtryck

Vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 patienter av 100) är:

- Huvudvärk inklusive migrän
- Kramp i vaderna
- Svullnad i händer, fötter och ben (perifert ödem)
- Gallsten
- Utslag
- Lättare bröstsymtom som smärta, svullnad och ömhet

Mindre vanliga biverkningar (drabbar 1 till 10 patienter av 1 000) är:

- Ökad risk för blodproppar i benen (djup ventrombos)
- Ökad risk för blodproppar i lungorna (lungemboli)
- Ökad risk för blodproppar i ögonen (retinal ventrombos)
- Huden runt en ven blir röd och öm (ytlig venös tromboflebit)
- Blodpropp i artär (t ex stroke, och en ökad risk att dö i stroke)
- Minskad mängd trombocyter

I sällsynta fall kan nivåerna av leverenzymerna öka i blodet vid behandling med Optruma

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Optruma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är raloxifenhydroklorid. Varje tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid, vilket motsvarar 56 mg raloxifen.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: Povidon, polysorbat 80, laktos, laktosmonohydrat, krosavidon, magnesiumstearat.
Tablettdragering: Titandioxid (E171), polysorbat 80, hypromellos, makrogol 400, karnaubavax.
Tryckfärg: Shellack, propylenglykol, indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Optruma är vita, ovala, filmdragerade tabletter märkta 4165. De är förpackade i tryckförpackningar eller plastburkar. Kartongerna med tryckförpackningar innehåller 14, 28 eller 84 tabletter. Burkarna innehåller 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 Pārštāvniecība 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

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>