

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raloxifène Teva 60 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de chlorhydrate de raloxifène, équivalent à 56 mg de raloxifène base libre.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés blancs à blanc cassé, de forme ovale, estampés du nombre « 60 » sur une face et d'un « N » sur l'autre face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

Lors de la décision du choix de raloxifène ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de un comprimé par jour. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées. En raison de la nature de la pathologie, raloxifène est destiné à une utilisation de longue durée.

Un complément en calcium et en vitamine D est généralement recommandé chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

Femmes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées.

Patients présentant une insuffisance rénale:

Le raloxifène ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère, raloxifène doit être utilisé avec prudence.

Patients présentant une insuffisance hépatique:

Le raloxifène ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique :

Raloxifène ne doit pas être utilisé chez les enfants, quel que soit leur âge. L'utilisation de raloxifène dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

Méthode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

Ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer.

Antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux ou accident thrombo-embolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.

Insuffisance hépatique y compris cholestase.

Insuffisance rénale sévère.

Saignement génital inexpliqué.

Le raloxifène ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux qui est identique à celui rapporté avec le traitement hormonal substitutif (THS). Le rapport bénéfice-risque doit être pris en compte chez les patientes présentant un risque d'accident thrombo-embolique veineux quelle qu'en soit l'étiologie. Le traitement par raloxifène doit être interrompu en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée. Ceci le plus tôt possible ou dans les 3 jours précédant une immobilisation programmée. La reprise du traitement ne pourra avoir lieu qu'après résolution des causes initiales de son arrêt et la reprise d'une mobilité complète.

Dans une étude conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo versus 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène. Ce résultat doit être pris en compte lors de la prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire.

Il n'est pas mis en évidence de prolifération endométriale. Tout saignement d'origine génitale survenant en cours de traitement par raloxifène constitue un événement inattendu et devra faire l'objet d'explorations approfondies par un spécialiste. Les deux étiologies les plus fréquemment associées à des saignements d'origine génitale sous raloxifène ont été une atrophie endométriale et des polypes de l'endomètre de nature bénigne. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, comparativement à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

Le raloxifène est principalement métabolisé par le foie. L'administration de doses uniques de raloxifène à des patientes ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) entraîne des concentrations plasmatiques de raloxifène environ 2,5 fois supérieures à celles des témoins. L'augmentation est corrélée aux concentrations de la bilirubine totale. En attendant des évaluations complémentaires sur la tolérance et l'efficacité chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, l'utilisation de raloxifène n'est pas recommandée dans cette population. La bilirubine sérique totale, les gamma-glutamyl transférases, les phosphatases alcalines, les ALAT et ASAT devront être étroitement surveillées au cours du traitement si des valeurs élevées sont observées.

Des données cliniques en nombre limité suggèrent que chez les patientes ayant un antécédent d'hypertriglycéridémie (>5,6 mmol/l) induite par des estrogènes administrés par voie orale, le raloxifène pourrait être associé à une augmentation marquée des triglycérides sériques. Le taux de triglycérides sériques des patientes ayant un tel antécédent doit être surveillé lors de la prise de raloxifène.

La sécurité d'emploi de raloxifène chez les patientes ayant un cancer du sein n'a pas été suffisamment étudiée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante de raloxifène et de produits destinés au traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. En conséquence raloxifène peut être utilisé, en traitement ou prévention de l'ostéoporose, seulement si le traitement pour le cancer du sein, incluant les thérapies adjuvantes, est terminé.

Les données de sécurité concernant l'association du raloxifène et des estrogènes par voie systémique étant limitées, cette association n'est pas recommandée.

Le raloxifène n'est pas efficace pour diminuer les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) ou les autres symptômes de la ménopause liés à la carence en estrogènes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration simultanée d'antiacides contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène.

La co-administration de raloxifène et de warfarine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits. Cependant, des diminutions modérées du temps de prothrombine ont été observées et, dans l'éventualité d'une administration simultanée du raloxifène avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, le temps de prothrombine devra être surveillé. Les effets sur le temps de prothrombine peuvent évoluer sur plusieurs semaines si un traitement par raloxifène est débuté chez les patientes qui sont déjà sous traitement anticoagulant coumarinique.

Le raloxifène n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée en dose unique.

Le raloxifène ne modifie pas l'aire sous la courbe (AUC) à l'équilibre de la digoxine. La C_{max} de la digoxine augmente de moins de 5 %.

L'influence de traitements concomitants sur les concentrations plasmatiques du raloxifène a été évaluée au cours des essais cliniques de prévention et de traitement de l'ostéoporose. Les médicaments fréquemment co-administrés étaient : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, et le naproxène), antibiotiques oraux, antagonistes H1, antagonistes H2 et benzodiazépines. Aucun effet clinique pertinent de la co-administration de ces substances sur les concentrations plasmatiques de raloxifène n'a été identifié.

L'utilisation concomitante d'estrogènes par voie vaginale a été autorisée au cours des essais cliniques lorsqu'il était nécessaire de traiter des symptômes en rapport avec une atrophie vaginale. Leur utilisation n'a pas été plus importante chez les patientes traitées par raloxifène que chez celles sous placebo.

In vitro, le raloxifène n'interagit pas avec la liaison protéique de la warfarine, de la phénytoïne, ou du tamoxifène.

Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entérohépatique du raloxifène.

Les pics de concentration du raloxifène sont diminués en cas d'administration concomitante d'ampicilline. Cependant, étant donné que l'absorption et le taux d'élimination du raloxifène ne sont pas affectés, le raloxifène peut être administré en association avec l'ampicilline.

Le raloxifène augmente modérément les concentrations des globulines fixant les hormones ("hormone binding globulins") y compris les globulines fixant les hormones sexuelles "sex hormone binding globulins" (SHBG), la globuline fixant la thyroxine "thyroxine binding globulin" (TBG) et la globuline fixant les corticostéroïdes "corticosteroid binding globulin" (CBG), avec une augmentation correspondante des concentrations hormonales totales. Ces modifications n'affectent pas les concentrations en hormones libres.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le raloxifène ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.

Le raloxifène ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer. Le raloxifène peut provoquer des anomalies foetales s'il est administré chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé par erreur pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle est sous traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3.).

Allaitement

L'excrétion du raloxifène dans le lait maternel n'est pas connue. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les femmes allaitantes. Raloxifène pourrait perturber le développement du nouveau-né.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le raloxifène n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique, rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Raloxifène, ont été les accidents thromboemboliques veineux (voir rubrique 4.4), qui sont survenus chez moins de 1% des patients traités.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et les fréquences observées dans études évaluant le traitement et la prévention, impliquant plus de 13 000 femmes ménopausées, et les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation. La durée du traitement dans ces essais se situait entre 6 et 60 mois. La majorité des événements indésirables n'a généralement pas entraîné d'arrêt de traitement.

Les fréquences des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été calculées à partir d'études cliniques versus placebo (comprenant un total de 15 234 patientes, 7 601 dans le groupe raloxifène 60 mg et 7 633 dans le groupe placebo) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, ou

ayant une maladie coronarienne ou un risque accru de maladie coronarienne. Il n'y a pas eu de comparaison avec les fréquences des événements indésirables dans les groupes placebo.

Dans les essais de prévention, les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont concerné 10,7 % des 581 patientes traitées par raloxifène et 11,1 % des 584 patientes sous placebo. Dans les essais de traitement, les arrêts thérapeutiques dus à une réaction indésirable ont concerné 12,8 % des 2 557 patientes traitées par raloxifène et 11,1 % des 2 576 patientes sous placebo.

Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<p>Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Peu fréquents</i> : Thrombocytopénie^a</p>
<p>Affections du système nerveux <i>Fréquents</i> : Céphalées incluant la migraine^a <i>Peu fréquents</i> : Accidents vasculaires cérébraux fatals</p>
<p>Affections vasculaires <i>Très fréquents</i> : Vasodilatation (bouffées de chaleur) <i>Peu fréquents</i> : Accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, thromboses veineuses rétiniennes, thrombophlébites veineuses superficielles. Accidents thromboemboliques artériels^a</p>
<p>Affections gastro-intestinales <i>Très fréquents</i> : Symptômes gastro-intestinaux^a tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie.</p>
<p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquents</i> : Rash cutané^a</p>
<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquents</i> : Crampes dans les jambes</p>
<p>Affections des organes de reproduction et du sein <i>Fréquents</i> : Symptômes mammaires légers^a tels que douleur, gonflement et tension mammaire.</p>
<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Très fréquents</i> : Syndrome grippal <i>Fréquents</i> : Œdème périphérique</p>
<p>Investigations <i>Très fréquents</i> : Augmentation de la pression artérielle^a</p>

^a Terme(s) inclus sur la base de l'expérience après commercialisation

c. Description de certains effets secondaires

Comparé au groupe placebo, la survenue de vasodilatations (bouffées de chaleur) était modérément augmentée chez les patientes sous raloxifène (dans les essais cliniques de prévention de l'ostéoporose, avec une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans, 24,3 % pour raloxifène et 18,2 % pour le placebo; dans les essais cliniques de traitement de l'ostéoporose, avec une moyenne d'âge de 66 ans, 10,6 % pour raloxifène et 7,1 % pour le placebo). Cet événement indésirable était plus fréquent au cours des six premiers mois de traitement et survenait rarement de novo après cette période.

Dans une étude conduite chez 10 101 femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens (étude RUTH), des symptômes vasomoteurs (bouffées de

chaleur) sont survenues chez 7,8 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 4,7 % des patientes traitées par le placebo.

Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo de traitement de l'ostéoporose par le raloxifène, des accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses rétiniennes, sont survenus avec une fréquence d'environ 0,8 % soit 3,22 cas pour 1000 patientes-année. Un risque relatif de 1,60 (IC : 0,95-2,71) a été observé pour les patientes traitées par raloxifène par rapport au placebo. Le risque d'accidents thromboemboliques était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement. Des thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues avec une fréquence inférieure à 1 %.

Dans l'étude RUTH, les accidents thromboemboliques veineux sont survenus avec une fréquence approximative de 2,0 % soit 3,88 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe raloxifène et une fréquence de 1,4 % soit 2,70 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe placebo. Dans l'étude RUTH, le risque relatif de survenue de l'ensemble des accidents thromboemboliques veineux était $RR = 1,44$, (1,06 – 1,95). Les thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues à une fréquence de 1 % dans le groupe raloxifène et de 0,6 % dans le groupe placebo.

Dans l'étude RUTH, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des AVC, comparé au placebo. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par AVC chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par AVC a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1 000 femmes-année pour le placebo (voir rubrique 4.4). Au cours d'une période de suivi moyenne de 5,6 ans, 59 (1,2%) femmes traitées par le raloxifène sont décédées en raison d'un AVC, comparativement à 39 (0,8%) femmes ayant pris le placebo.

Un autre évènement indésirable a été observé : il s'agit de crampes dans les jambes (5,5 % pour raloxifène, 1,9 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de prévention et 9,2 % pour raloxifène, 6,0 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de traitement). Dans l'étude RUTH, des crampes dans les jambes ont été observées chez 12,1 % des patientes traitées par le raloxifène et 8,3 % des patientes traitées par le placebo.

Un syndrome grippal a été rapporté par 16,2 % des patientes traitées par raloxifène et 14,0 % des patientes sous placebo.

Un effet a également été observé et considéré comme non statistiquement significatif ($p > 0,05$), mais nettement dose-dépendant. Il s'agit d'un oedème périphérique, qui apparaissait dans la population incluse dans les essais de prévention avec une incidence de 3,1 % sous raloxifène et 1,9 % sous placebo et dans la population incluse dans les essais de traitement avec une incidence de 7,1 % sous raloxifène et de 6,1 % sous placebo.

Dans l'étude RUTH, un oedème périphérique est survenu chez 14,1 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 11,7 % des patientes traitées par le placebo, avec une différence statistiquement significative. Une faible diminution du nombre de plaquettes (6-10 %) a été rapportée sous raloxifène dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, conduits avec le raloxifène dans l'ostéoporose.

De rares cas d'augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT ont été rapportés sans que puisse être exclue une relation de causalité avec le raloxifène. Ces augmentations ont été observées avec une fréquence identique chez les patientes sous placebo.

Dans une étude (RUTH) conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, un autre effet indésirable, la lithiase biliaire, est survenu chez 3,3 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6 % des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significativement différents entre le groupe raloxifène (2,3 %) et le groupe placebo (2,0 %).

Des essais cliniques ont comparé raloxifène (n = 317) à un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu (n = 110) ou cyclique (n = 205). L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine était significativement inférieure chez les patientes sous raloxifène par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif, quel qu'il soit.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Dans certains essais cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg administrées pendant 8 semaines, et de 120 mg pendant 3 ans ont été administrées. Aucun cas de surdosage avec le raloxifène n'a été reporté durant les essais cliniques.

Chez l'adulte, des crampes dans les jambes et des sensations vertigineuses ont été rapportées chez les patientes qui avaient pris plus de 120 mg en une seule prise.

Lors de prises accidentelles chez des enfants âgés de moins de 2 ans, la dose maximale rapportée a été de 180 mg. Chez les enfants, les symptômes incluaient ataxie, sensations vertigineuses, vomissements, rashs cutanés, diarrhées, tremblements, bouffées de chaleur et élévation des phosphatases alcalines.

Le surdosage le plus élevé a été approximativement de 1,5 gramme. Aucun décès associé à un surdosage n'a été rapporté.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au chlorhydrate de raloxifène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes
.Code ATC: G03XC01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

En tant que modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE/SERM), le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux estrogènes. Il agit comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein.

Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des estrogènes, résultent d'une liaison de haute affinité aux récepteurs aux estrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les estrogènes dans différents tissus. Des données récentes suggèrent que le récepteur aux estrogènes peut réguler l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène.

a) Effets sur le squelette

La diminution des taux d'estrogènes qui se produit au moment de la ménopause, entraîne une nette augmentation de la résorption osseuse, de la perte osseuse et du risque de fracture. La perte osseuse est particulièrement rapide pendant les dix premières années suivant la ménopause, lorsque l'augmentation compensatoire de la formation osseuse est inadaptée pour contrebalancer les pertes dues à la résorption. Les autres facteurs de risque pouvant entraîner le développement de l'ostéoporose incluent

une ménopause précoce ; une ostéopénie (au moins 1 DS sous le pic de masse osseuse); un squelette de fine constitution; une origine ethnique caucasienne ou asiatique; des antécédents familiaux d'ostéoporose. Les traitements hormonaux substitutifs inhibent, de manière générale, la résorption osseuse excessive. Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, raloxifène réduit l'incidence des fractures vertébrales, préserve la masse osseuse et augmente la Densité Minérale Osseuse (DMO).

Sur la base de ces facteurs de risque, la prévention de l'ostéoporose par raloxifène est indiquée pour les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans avec une DMO au rachis comprise entre 1,0 et 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune, en prenant en compte le risque élevé de fractures ostéoporotiques chez ces femmes à ce stade de leur vie. De la même façon, raloxifène est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'ostéoporose avérée chez les femmes avec une DMO au rachis de 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune et/ou avec des fractures vertébrales, quelle que soit la DMO.

i) Incidence des fractures. Dans une étude conduite chez 7705 femmes ménopausées âgées en moyenne de 66 ans et ayant une ostéoporose ou une ostéoporose avec un antécédent de fracture, l'administration de raloxifène pendant 3 ans a réduit respectivement l'incidence des fractures vertébrales de 47 % (RR 0,53, IC 0,35, 0,79 ; $p < 0,001$) et de 31 % (RR 0,69, IC 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Quarante-cinq femmes ostéoporotiques ou 15 femmes ostéoporotiques avec un antécédent fracturaire devront être traitées par raloxifène pendant 3 ans pour prévenir une ou plusieurs fractures vertébrales. Le traitement par raloxifène pendant 4 ans a réduit l'incidence des fractures vertébrales respectivement de 46 % (RR 0,54 ; IC 0,38, 0,75) et de 32 % (RR 0,68 ; IC 0,56, 0,83) chez les patientes ostéoporotiques ou ostéoporotiques avec un antécédent de fracture. Au cours de la quatrième année, raloxifène a réduit le risque de nouvelle fracture vertébrale de 39 % (RR 0,61 ; IC 0,43, 0,88). Un effet sur les fractures non vertébrales n'a pas été démontré. De la 4^{ème} à la 8^{ème} année, les patientes ont été autorisées à recevoir un traitement concomitant de type bisphosphonate ou calcitonine ou fluor et toutes les patientes incluses dans cette étude ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

Dans l'étude RUTH, l'ensemble des fractures cliniques ont été recueillies en tant que critère secondaire. Raloxifène a réduit l'incidence des fractures vertébrales cliniques de 35 % comparé au placebo (RR 0,65, IC 0,47, 0,89). Ces résultats peuvent avoir été influencés, à l'inclusion, par des différences de Densité Minérale Osseuse et de fractures vertébrales. L'incidence des nouvelles fractures non vertébrales n'était pas différente entre les groupes de traitement. Durant toute la durée de l'étude, l'utilisation d'un autre traitement anti-ostéoporotique était autorisée.

ii) Densité Minérale Osseuse (DMO). L'efficacité de raloxifène en prise quotidienne a été établie sur une période de traitement de deux ans chez des femmes ménopausées d'âge inférieur ou égal à 60 ans hystérectomisées ou non. Les femmes avaient une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans. Trois essais cliniques ont inclus 1764 femmes ménopausées traitées soit par raloxifène en association avec du calcium soit par placebo et calcium. Dans l'un de ces essais, les femmes avaient subi une hystérectomie. Raloxifène a entraîné des augmentations significatives de la densité minérale osseuse de la hanche et du rachis ainsi que de la masse osseuse du corps entier comparé au placebo. En général, cette augmentation de la DMO était de 2 % par rapport au placebo. Une augmentation similaire de la DMO a été observée dans la population incluse dans les essais de traitement ayant reçu jusqu'à 7 ans de traitement par raloxifène. Dans les essais de prévention, le pourcentage de patientes ayant présenté une augmentation ou une baisse de DMO sous raloxifène était: au niveau du rachis, baisse pour 37 % des patientes et augmentation pour 63 %; et au niveau de la hanche totale, baisse pour 29 % des patientes et augmentation pour 71 %.

iii) Cinétique du calcium. Raloxifène et les estrogènes ont un effet similaire sur le remodelage osseux et sur le métabolisme calcique. Raloxifène est associé à une réduction de la résorption osseuse et à un déplacement positif de la valeur moyenne de la balance calcique de 60 mg par jour, dû principalement à une diminution des pertes calciques urinaires.

iv) Histomorphométrie (qualité de l'os). Dans une étude comparant raloxifène aux estrogènes, l'os de patientes traitées par l'un ou l'autre produit était normal du point de vue histologique, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ni de fibrose médullaire.

Le raloxifène diminue la résorption osseuse ; cet effet osseux se traduit par une réduction du niveau des marqueurs de remodelage osseux sériques et urinaires, par une réduction de la résorption osseuse observée dans des études de cinétiques de calcium radiomarqué, et par une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures.

b) Effets sur le métabolisme lipidique et sur le risque cardio-vasculaire

Les essais cliniques ont montré que raloxifène à 60 mg par jour réduit significativement le cholestérol total (3 à 6 %), le LDL-cholestérol (4 à 10 %). Les femmes avec les taux initiaux de cholestérol les plus élevés ont montré les plus fortes réductions. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides n'ont pas changé de manière significative. Après 3 ans de traitement raloxifène a réduit le fibrinogène (6,71 %). Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, un nombre significativement plus faible de patientes traitées par raloxifène a eu besoin de débiter une thérapie hypolipémiante par comparaison au placebo.

Le traitement par raloxifène pendant 8 ans n'a pas influencé significativement le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patientes incluses dans l'essai de traitement de l'ostéoporose. De même, dans l'étude RUTH, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas influencé l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, des accidents vasculaires cérébraux ou de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire (pour l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral fatal voir rubrique 4.4).

Le risque relatif d'accident veineux thrombo-embolique observé sous raloxifène était de 1,60 (IC 0,95, 2,71) par comparaison au placebo, et le risque relatif était de 1,0 (IC 0,3, 6,2) par comparaison aux estrogènes ou au traitement hormonal substitutif (THS). Le risque d'accident thrombo-embolique était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement.

c) Effets sur l'endomètre et le plancher pelvien

Dans les essais cliniques, raloxifène n'a pas stimulé l'endomètre post-ménopausique. Par comparaison au placebo, le raloxifène n'a pas été associé à des spotting, des saignements ou des hyperplasies endométriales. Environ 3000 échographies transvaginales (ETV) ont été évaluées chez 831 patientes, tous groupes confondus. L'épaisseur endométriale des patientes sous raloxifène n'était pas différente de celle des patientes sous placebo. Après 3 ans de traitement, une augmentation de l'épaisseur endométriale d'au moins 5 mm évaluée par échographie transvaginale, a été observée chez 1,9 % des 211 femmes traitées par raloxifène 60 mg/jour en comparaison aux 1,8 % des 219 femmes sous placebo. Il n'y a eu aucune différence entre le groupe raloxifène et le groupe placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements d'origine utérine rapportés.

Les biopsies endométriales réalisées après 6 mois de traitement par raloxifène 60 mg/jour ont montré un endomètre de type non prolifératif chez toutes les patientes. De plus, dans un essai utilisant une posologie 2,5 fois supérieure à la posologie recommandée, il n'a pas été mis en évidence de prolifération endométriale ou d'augmentation du volume utérin.

Dans l'essai de traitement de l'ostéoporose, l'épaisseur endométriale a été évaluée tous les ans dans un sous-groupe de patientes (1644 patientes) pendant 4 ans. L'épaisseur endométriale chez les femmes traitées pendant 4 ans par raloxifène n'étaient pas différentes des valeurs initiales. Il n'y a pas eu de différence entre raloxifène et le placebo en ce qui concerne l'incidence des saignements vaginaux ("spotting") ou des pertes vaginales. Un nombre plus faible de patientes traitées par raloxifène par comparaison au placebo a eu recours à une intervention chirurgicale pour prolapsus utérin. Les données de tolérance après 3 ans de traitement par le raloxifène suggèrent que le traitement par le raloxifène n'augmente pas le relâchement du plancher pelvien et les interventions chirurgicales sur le plancher pelvien.

Après 4 ans, le raloxifène n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre ou des ovaires. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, par comparaison à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

d) Effets sur le tissu mammaire

Raloxifène ne stimule pas le tissu mammaire. Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes mammaires étaient identiques dans les groupes raloxifène et placebo (pas de gonflement, de tension ou de douleur mammaire).

Au cours des 4 années de l'essai de traitement de l'ostéoporose (n = 7705 patientes), le traitement par raloxifène comparé au placebo a réduit le risque de cancer du sein, tous types confondus, de 62 % (RR 0,38 ; IC 0,21, 0,69), le risque de cancer du sein invasif de 71 % (RR 0,29 ; IC 0,13, 0,58) et le risque de cancer du sein invasif à récepteurs estrogéniques positifs (RE+) de 79 % (RR 0,21 ; IC 0,07, 0,50). Raloxifène n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein à récepteurs estrogéniques négatifs (RE-). Ces observations corroborent la conclusion selon laquelle le raloxifène n'a pas d'activité agoniste estrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

e) Effet sur les fonctions cognitives

Aucun effet indésirable sur les fonctions cognitives n'a été observé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le raloxifène est rapidement absorbé après administration orale. Environ 60 % de la dose orale est absorbée. La glucuronisation présystémique est importante. La biodisponibilité absolue du raloxifène est de 2 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique moyenne maximale et la biodisponibilité sont fonction de l'interconversion systémique et du cycle entéro-hépatique du raloxifène et de ses métabolites glucuroconjugués.

Distribution

Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose. Le raloxifène est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99 %).

Biotransformation

Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage: raloxifène-4'-glucuronide, raloxifène-6-glucuronide et raloxifène-6,4'-diglucuronide. Aucun autre métabolite n'a été mis en évidence. Le raloxifène comprend moins de 1 % des concentrations combinées de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entérohépatique, donnant une demi-vie plasmatique de 27,7 heures.

Les résultats issus des études de dose orale unique de raloxifène prédisent le profil pharmacocinétique des doses multiples. L'augmentation des doses de raloxifène entraîne une augmentation pratiquement proportionnelle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC).

Élimination.

La majorité d'une dose de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués est excrétée dans les 5 jours et se retrouve essentiellement dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l'urine.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale - Moins de 6 % de la dose totale est éliminée dans l'urine. Dans une étude pharmacocinétique de population, une réduction de 47 % de la clairance de la créatinine ajustée pour la masse maigre a entraîné une diminution de 17 % de la clairance du raloxifène et une diminution de 15 % de la clairance des dérivés conjugués du raloxifène.

Insuffisance hépatique - La pharmacocinétique d'une dose unique de raloxifène chez des patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) a été comparée à celle de sujets sains. Les concentrations plasmatiques de raloxifène étaient approximativement 2,5 fois supérieures à celles des témoins et corrélées aux concentrations de bilirubine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation des tumeurs ovariennes ayant pour origine les cellules de la granulosa/thèque a été observée chez les femelles recevant des doses élevées (279 mg/kg/jour). La biodisponibilité du raloxifène (AUC) dans ce groupe était environ 400 fois celle des femmes ménopausées recevant une dose de 60 mg. Dans une étude de carcinogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules interstitielles des testicules, des adénomes prostatiques et des adénocarcinomes chez les mâles recevant 41 ou 210 mg/kg, et des leiomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg. Chez la souris femelle, il a été observé une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes chez les animaux recevant 9 à 242 mg/kg (0,3 à 32 fois l'AUC chez l'homme), incluant des tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la lignée granulosa/thèque et des tumeurs bénignes des cellules de la lignée épithéliale. Dans ces études les rongeurs femelles ont été traités durant leur période de reproduction, au moment où leurs ovaires étaient fonctionnels et répondaient fortement aux stimulations hormonales. Contrairement aux ovaires fortement répondeurs dans ce modèle de rongeur, dans l'espèce humaine, l'ovaire après la ménopause est très peu répondeur à la stimulation des hormones de la reproduction.

Les nombreux tests effectués n'ont pas montré d'effet génotoxique du raloxifène. Les effets sur la reproduction et le développement observés chez les animaux sont conformes au profil pharmacologique connu du raloxifène. A des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour chez la rate, le raloxifène a interrompu les cycles oestriques des rates pendant le traitement, mais n'a pas retardé les accouplements fertiles après la fin du traitement et a réduit, mais de façon marginale seulement, la taille des portées, augmenté la durée de gestation et altéré la durée des séquences du développement néonatal. Lorsqu'il a été administré pendant la période de pré-implantation, le raloxifène a retardé et interrompu l'implantation de l'embryon, entraînant une gestation prolongée et une portée de taille réduite mais le développement de la naissance au sevrage n'a pas été affecté. Des études de tératogénèse ont été menées chez le lapin et le rat. Chez le lapin, des avortements, des faibles taux de malformations septales ventriculaires ($\geq 0,1$ mg/kg) et des hydrocéphalies (≥ 10 mg/kg) ont été observés. Chez le rat, des retards de développement, des malformations costales et des excavations rénales (≥ 1 mg/kg) sont apparus.

Le raloxifène est un anti-estrogène puissant de l'utérus de la rate et a empêché la croissance de tumeurs mammaires estrogéno-dépendantes chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Amidon pré-gélatinisé (maïs)

Stéarate de magnésium.

Povidone (K30)

Silice colloïdale anhydre

Cellulose microcristalline silicifiée.

Pelliculage:

Polydextrose (E1200)

Dioxyde de titane (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées transparentes en Aluminium/PVC/PVdC. Boîtes de 14, 28 et 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/627/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 avril 2010.
Date du premier renouvellement 06 février 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Pays Bas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le calendrier de soumission des PSUR pour Raloxifène Teva devra suivre celui des PSUR de la spécialité de référence.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**
Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raloxifène Teva 60 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de raloxifène

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de chlorhydrate de raloxifène, équivalent à 56 mg de raloxifène.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

14 comprimés pelliculés.
28 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/627/001 14 comprimés pelliculés
EU/1/10/627/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/10/627/003 84 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Raloxifène Teva 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Raloxifène Teva 60 mg comprimés pelliculés
chlorhydrate de raloxifène

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Raloxifène Teva 60 mg comprimés pelliculés chlorhydrate de raloxifène

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Raloxifène Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Raloxifène Teva
3. Comment prendre Raloxifène Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Raloxifène Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que raloxifène teva et dans quel cas est-il utilise

Raloxifène Teva est utilisé pour traiter et prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Raloxifène Teva diminue le risque de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Une diminution du risque de fractures de hanche n'a pas été démontrée.

Comment agit Raloxifène Teva

Raloxifène Teva appartient à une famille de médicaments non hormonaux appelés modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (MoSARE ou SERM, abréviation anglo-saxonne). Lorsqu'une femme est ménopausée, les taux d'œstrogènes, hormones sexuelles féminines, chutent. Raloxifène Teva reproduit certains des effets bénéfiques des œstrogènes après la ménopause.

L'ostéoporose est une maladie qui rend les os minces et fragiles, et qui est particulièrement fréquente chez les femmes après la ménopause. Bien qu'il puisse n'y avoir aucun symptôme au début, l'ostéoporose augmente chez vous le risque de fracture, notamment de la colonne vertébrale, des hanches et des poignets, et peut entraîner des douleurs du dos, une diminution de la taille, et une voussure du dos.

2. Quelles sont les informations a connaitre avant de prendre Raloxifène Teva

Ne prenez jamais Raloxifène Teva

- Si vous êtes allergique au raloxifène ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes encore susceptible de tomber enceinte, Raloxifène Teva peut nuire au fœtus..
- Si vous êtes actuellement traitée ou si vous avez été traitée pour une thrombose (thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou thrombose veineuse rétinienne).
- Si vous avez une maladie du foie (exemples de maladie du foie : cirrhose, insuffisance hépatique modérée ou jaunisse).
- Si vous avez des saignements vaginaux non expliqués. Ils devront être explorés par votre médecin.

- Si vous avez un cancer évolutif de l'utérus, car il n'y a pas suffisamment de données avec Raloxifène Teva chez les femmes ayant ce type de maladie..
- Si vous avez une maladie rénale grave.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Raloxifène Teva.

- Si vous êtes immobilisée pour un certain temps, par exemple immobilisation dans un fauteuil roulant, nécessité d'hospitalisation ou d'immobilisation au lit à la suite d'une opération ou d'une maladie imprévue.
- Si vous recevez des œstrogènes par voie orale.
- Si vous souffrez d'un cancer du sein, l'expérience concernant l'utilisation de Raloxifène Teva chez les femmes atteintes de cette maladie étant insuffisante.
- Si vous avez eu un accident vasculaire cérébral (par exemple une attaque cérébrale) ou si votre médecin vous a dit que vous aviez un risque élevé d'en avoir un.
- Si vous avez des problèmes de foie, car il y a une expérience insuffisante chez les personnes avec des problèmes de foie. Si vous avez des problèmes de foie et votre médecin vous recommande tout de même ce traitement, alors vous aurez des tests sanguins à faire pendant votre traitement.

Il est peu probable que Raloxifène Teva entraîne des saignements vaginaux. En conséquence, tout saignement vaginal en cours de traitement par Raloxifène Teva est considéré comme un effet inattendu. Vous devez consulter votre médecin pour en déterminer l'origine.

Raloxifène Teva ne traite pas les symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur.

Raloxifène Teva diminue le cholestérol total et le LDL (« mauvais ») cholestérol. En général, il ne modifie pas les triglycérides ou le HDL (« bon ») cholestérol. Cependant, si vous avez pris des œstrogènes par le passé et s'ils ont entraîné une augmentation importante des triglycérides, vous devez en parler à votre médecin avant de prendre Raloxifène Teva.

Autres médicaments et Raloxifène Teva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des digitaliques pour votre cœur ou des anticoagulants comme la warfarine pour fluidifier le sang, votre médecin pourrait être amené à modifier les doses de ces médicaments

Si vous prenez de la cholestyramine, principalement utilisée comme médicament hypolipémiant, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Raloxifène Teva doit être utilisé exclusivement par les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par des femmes susceptibles d'avoir des enfants. Raloxifène Teva peut nuire au fœtus.

Ne prenez pas Raloxifène Teva si vous allaitez, car il peut passer dans le lait maternel.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament..

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Raloxifène Teva n'a aucun ou qu'un effet négligeable sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

3. Comment prendre Raloxifène Teva

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie recommandée est de comprimé par jour. L'heure à laquelle vous prenez votre médicament n'a pas d'importance, mais si vous le prenez à la même heure chaque jour, cela pourra vous éviter de l'oublier. Vous pouvez le prendre avec ou sans nourriture.

Les comprimés sont destinés à une administration orale.

Avalez le comprimé entier. Si vous le souhaitez, vous pouvez le prendre avec un verre d'eau.

Votre médecin vous dira combien de temps vous devez continuer à prendre Raloxifène Teva. Le médecin peut également vous conseiller de prendre un complément de calcium et de vitamine D.

Si vous avez pris plus de Raloxifène Teva que vous n'auriez dû

Informez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous avez pris plus de Raloxifène Teva que vous n'auriez dû, vous pourriez avoir des crampes aux jambes et des vertiges.

Si vous oubliez de prendre Raloxifène Teva

Prenez un comprimé dès que vous vous en rendez compte, puis continuez comme auparavant.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Raloxifène Teva

Parlez-en d'abord avec votre médecin.

Il est important que vous continuiez à prendre Raloxifène Teva aussi longtemps que votre médecin vous prescrit le médicament.

Raloxifène Teva peut traiter ou prévenir votre ostéoporose seulement si vous continuez à prendre les comprimés.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables observés avec Raloxifène Teva ont été en majorité peu sévères.

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- Bouffées de chaleur (vasodilatation)
- Syndrome grippal
- Symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et digestion difficile
- Augmentation de la pression artérielle.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personnes sur 10)

- Maux de tête incluant la migraine
- Crampes dans les jambes.
- Gonflement des mains, des pieds et des jambes (œdème périphérique).
- Calculs biliaires
- Éruptions cutanées
- Symptômes mammaires légers tels que douleur, gonflement et tension des seins

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personnes sur 100)

- Risque augmenté de caillots sanguins dans les jambes (thrombose veineuse profonde).
- Risque augmenté de caillots sanguins dans les poumons (embolie pulmonaire).
- Risque augmenté de caillots sanguins dans les yeux (thrombose veineuse rétinienne).
- Rougeur et douleur de la peau autour d'une veine (thrombophlébite veineuse superficielle).

- Caillot sanguin dans une artère (par exemple accident vasculaire cérébral, y compris une augmentation du risque de décès par accident vasculaire cérébral)
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang.

Dans de rares cas, les taux sanguins d'enzymes hépatiques peuvent augmenter sous Raloxifène Teva.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver raloxifène teva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants..

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Raloxifène Teva

- La substance active est le chlorhydrate de raloxifène. Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de chlorhydrate de raloxifène, équivalent à 56 mg de raloxifène.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : amidon prégélatinisé (maïs), stéarate de magnésium, povidone (K30), silice colloïdale anhydre et cellulose microcristalline silicifiée.
Pelliculage : polydextrose (E1200), dioxyde de titane (E171), hypromellose (E464) et macrogol 4000.

Qu'est-ce que Raloxifène Teva et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont blancs à blanc cassé, de forme ovale et estampés du nombre « 60 » sur une face et d'un « N » sur l'autre face du comprimé.

Raloxifène Teva 60 mg est conditionné dans des boîtes de 14, 28 et 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricants :
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13

Debrecen H-4042
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>