

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Raloxifene Teva 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, mikä vastaa 56 mg vapaata raloksifeeniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoisia tai luonnonvalkoisia kalvopäällysteisiä soikion muotoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kohomerkitetty numerotunniste ”60” ja toiselle puolelle ”N”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raloksifeeni-hoidon aihe on osteoporoosin hoito ja ehkäisy vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Raloxifene Teva -hoito vähentää merkittävästi nikamamurtumien ilmaantuvuutta, mutta ei lonkkamurtumien ilmaantuvuutta.

Kun vaihdevuodet ohittaneen naisen kohdalla päätetään hoidon valinnasta raloksifeenin tai muun hoidon välillä estrogeenihoito mukaan lukien, on syytä huomioida lääkehoidon vaikutukset vaihdevuosien aiheuttamiin oireisiin, kohtuun, rintarauhaskudokseen sekä sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Taudin luonteesta johtuen raloksifeeni on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Naisille, joiden ruokavalio sisältää vähän kalsiumia, suositellaan kalsium- ja D-vitamiinilisää.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse pienentää.

Munuaisten vajaatoiminta:

Raloksifeenitabletteja ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Kohtalaisessa ja lievässä munuaisten vajaatoiminnassa raloksifeenia tulee käyttää varovaisesti.

Maksan vajaatoiminta:

Raloksifeenia ei pidä käyttää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat:

Raloxifene Tevaa ei saa antaa lapsille. Ei ole asianmukaista käyttää Raloxifene Tevaa pediatrialle potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletin voi ottaa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa ja aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ei saa käyttää fertiili-ikäisille naisille.

Tuoreet tai anamnestiset tromboemboliset sairaudet mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai verkkokalvolaskimon tromboosi.

Maksan vajaatoiminta, myös kolestaasi.

Vakava munuaisten vajaatoiminta.

Selittämätön kohtuverenvuoto.

Raloksifeenia ei pidä käyttää potilailla, joilla on merkit tai oireet kohdun runko-osan syövästä, koska turvallisuutta tällä potilasryhmällä ei ole riittävästi tutkittu.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raloksifeenin käyttöön liittyy lisääntynyt laskimotromboemبولian vaara, joka on samansuuruinen kuin hormonikorvaushoidon käytön yhteydessä ilmoitettu vaara. Jos potilaalla on lisääntynyt tromboemبولian vaara, hoidon hyöty-haittasuhde on arvioitava. Raloksifeenilääkitys on lopetettava sairauksien ja muiden syiden aiheuttaman pitkittyneen immobilisaation ajaksi. Se lopetetaan mahdollisimman pian tai 3 päivää ennen potilaan immobilisoitumista. Lääkitystä ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin sairaus on ohi ja potilas on jälleen täysin liikkeellä.

Tutkimuksessa, joka tehtiin postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli todettu sepelvaltimotauti tai joilla oli lisääntynyt sepelvaltimotapahtumien vaara, plaseboon verrattuna raloksifeeni ei vaikuttanut sydäninfarktiin, sairaalahoitoa vaativan akuutin koronaarioireyhtymän, kokonaiskuolleisuuden (mukaan lukien kaikista sydänverisuonisairauksista johtuvat) tai aivohalvauksen esiintyvyyteen. Kuitenkin raloksifeenia saaneilla naisilla aivohalvauksesta johtuva kuolleisuus kasvoi. Aivohalvauksesta johtuvien kuolemien esiintyvyys oli plaseboa saaneilla 1,5/1000 naista/vuosi, vastaava luku raloksifeenilla oli 2,2/1000 naista/vuosi. Raloksifeenin hyöty- haittasuhdetta tulee miettiä, kun raloksifeenia määrätään postmenopausaalisille naisille, joilla on anamneesissa aivohalvaus tai muita merkittäviä aivohalvauksen riskitekijöitä kuten ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai eteisvärinä.

Endometrium hyperplasiasta ei ole näyttöä raloksifeenin käytön yhteydessä. Mikä tahansa kohtuverenvuoto, joka ilmaantuu raloksifeenihoidon aikana, on odottamaton ja edellyttää perusteellista selvitystä. Raloksifeenihoidon aikana ilmenneen kohtuverenvuodon kaksi tavallisinta syytä olivat endometrium atrofia ja endometriumin hyvänlaatuiset polyypit. Neljä vuotta raloksifeenihoidoa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoitiin hyvänlaatuisia endometrium polyyppeja 0,9 %:lla, kun plaseboryhmässä vastaava luku oli 0,3 %.

Raloksifeeni metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilailla, joilla on maksakirroosi ja lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A -luokka), raloksifeenin kerta-annos tuotti noin 2,5 kertaa korkeammat plasmapitoisuudet kuin vertailuryhmällä. Plasmapitoisuuden kasvu oli suhteessa bilirubiinin kokonaispitoisuuteen. Ennen kuin raloksifeenin tehosta ja turvallisuudesta on enemmän tietoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, raloksifeenia ei suositella tälle potilasryhmälle. Seerumin kokonaisbilirubiinin, gamma-glutamyltransferaasin, alkaalisen fosfataasin ja maksan transaminaasiarvoja on seurattava hoidon aikana, jos arvot ovat kohonneita.

On olemassa rajoitetusti tietoa siitä, että potilailla joilla on anamneesissa oraalisen estrogeenin aiheuttama hypertriglyseridemia ($> 5,6$ mmol/l) raloksifeenin käyttöön saattaa liittyä selvästi kohonneet seerumin triglyseridit. Näiden potilaiden seerumin triglyseridiarvoja pitäisi seurata raloksifeenihoidon aikana.

Raloksifeenin käytön turvallisuutta rintasyöpäpotilailla ei ole tutkittu riittävästi. Raloksifeenin ja varhaisvaiheen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon käytettävien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia. Näin ollen raloksifeenia tulisi käyttää osteoporoosin hoitoon tai ehkäisyyn ainoastaan sen jälkeen kun rintasyöpähoito, mukaan lukien adjuvanttihoito on saatettu päätökseen.

Kokemukset raloksifeenin ja systeemisten estrogeenien samanaikaisesta käytöstä ovat rajallisia, näiden yhteiskäyttöä tulee välttää.

Raloksifeeni ei vähennä kuumia aaltoja tai muita estrogeenin puutteesta johtuvia menopausoireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumkarbonaatin tai alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävien antasidien käyttö ei vaikuta raloksifeenialtistukseen.

Raloksifeenin ja varfariinin samanaikainen käyttö ei muuta kummankaan yhdisteen farmakokinetiikkaa. Kuitenkin on havaittu vähäistä protrombiiniajan lyhenemistä ja jos raloksifeenia käytetään samanaikaisesti varfariinin tai muiden kumariinijohdosten kanssa, protrombiiniaikaa on seurattava. Jos raloksifeenihoito aloitetaan kumariinilääkitystä (varfariini) saavilla potilailla, protrombiiniaika voi muuttua vielä useiden viikkojen aikana.

Raloksifeeni ei vaikuta metyyliiprednisolonin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan.

Raloksifeeni ei vaikuta digoksiinin vakaassa tilassa (steady state) määritetyn imeytymistä kuvaavan pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC). Digoksiinin maksimipitoisuus (C_{max}) kasvoi alle 5 %.

Samanaikaisten lääkityksien vaikutusta raloksifeenin veripitoisuuksiin arvioitiin kliinisten ehkäisy- ja hoitotutkimusten aikana. Tavallisia samanaikaisesti käytettyjä lääkkeitä olivat parasetamoli, steroidittomat tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni ja naprokseeni), oraaliset antibiootit, H_1 - ja H_2 -salpaajat sekä bentsodiatsepiinit. Yhteiskäytön aikana ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia raloksifeenin plasmapitoisuuksiin.

Estrogeenia sisältävien emätinvoiteiden käyttö emättimen limakalvoatrofian oireisiin oli sallittua kliinisten tutkimusten aikana. Raloksifeeniryhmässä voiteiden käyttö ei ollut yleisempää kuin plaseboryhmässä.

In vitro raloksifeenilla ei ollut interaktioita varfariinin, fenytoiinin eikä tamoksifeenin kanssa.

Raloksifeenia ei pidä käyttää samanaikaisesti kolestyramiinin (eikä muiden anionivaihtajahartsien) kanssa, sillä kolestyramiini vähentää merkittävästi raloksifeenin imeytymistä ja enterohepaattista kiertoa.

Raloksifeenin huippupitoisuudet laskevat, jos potilas käyttää samanaikaisesti ampisilliiniä. Koska kokonaisimeytyminen ja poistumanopeus eivät kuitenkaan muutu, voidaan raloksifeenia käyttää samanaikaisesti ampisilliinin kanssa.

Raloksifeeni lisää jossain määrin hormoneja sitovien globuliinien pitoisuutta (sukupuolihormoneja sitovat globuliinit (SHBG), tyroksiinia sitova globuliini (TBG) ja kortikosteroideja sitova globuliini (CBG)), jolloin hormonien kokonaispitoisuudet suurenevastavasti. Nämä muutokset eivät vaikuta vapaiden hormonien määriin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raloksifeeni on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille.

Fertiili-ikäiset naiset eivät saa käyttää raloksifeenia. Raloksifeeni saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana. Jos tätä lääkevalmistetta käytetään erehdyksessä raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi käyttäessään lääkettä, on potilasta informoitava lääkkeen mahdollisesti sikiölle aiheuttavasta vaarasta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö raloksifeeni rintamaitoon. Näin ollen raloksifeenia ei voi suositella imettäville naisille kliiniseen käyttöön. Raloksifeeni saattaa vaikuttaa lapsen kehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Raloksifeenilla ei ole merkityksellistä vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaihdevuodet ohittaneilla raloksifeenia käyttäneillä naisilla kliinisesti merkittävin haittavaikutus oli tromboemboliset tapahtumat (ks. kohta 4.4), joita ilmeni alle 1 % potilaista.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla oleva taulukko esittää haittavaikutukset ja niiden yleisyydet. Ne on kerätty yli 13 000 osteoporoosin hoito- ja ehkäisy tutkimuksiin osallistuneilta vaihdevuodet ohittaneilta naisilta, sekä myyntiluvan saannin jälkeiseltä ajalta. Hoidon kesto näissä tutkimuksissa vaihteli kuudesta kuukaudesta viiteen vuoteen. Suurin osa haittavaikutuksista ei tavallisesti ole edellyttänyt hoidon lopettamista.

Haittavaikutusten yleisyydet myyntiluvan saannin jälkeiseltä ajalta on laskettu plasebokontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista (joihin osallistui yhteensä 15 234 potilasta, joista 7601 sai 60 mg raloksifeenia ja 7633 sai lumelääkettä). Tutkimuksiin osallistui vaihdevuodet ohittaneita osteoporoosia tai sepelvaltimotautia sairastavia naisia tai naisia joilla on suurentunut sepelvaltimotaudin riski. Yleisyyksien laskennassa ei ole tehty vertailua plaseboryhmässä ilmaantuneiden haittavaikutusten yleisyyteen.

Osteoporoosin ehkäisy tutkimuksissa hoidon keskeytti haittavaikutusten takia 10,7 % raloksifeenia saaneista potilaista (N = 581) ja 11,1 % plaseboa saaneista potilaista (N = 584). Osteoporoosin hoitotutkimuksissa vastaavat luvut olivat 12,8 % raloksifeeniryhmästä (N = 2557) ja 11,1 % plaseboryhmästä (N = 2576).

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Veri ja imukudos
<i>Melko harvinainen:</i> trombositopenia ^a
Hermosto
<i>Yleinen:</i> päänsärky migreeni mukaan lukien ^a
<i>Melko harvinainen:</i> kuolemaan johtava aivohalvaus
Verisuonisto
<i>Hyvin yleinen:</i> vasodilataatio (kuumat aallot).
<i>Melko harvinainen:</i> laskimotromboemboliatapahtumat mukaanlukien syvät laskimotukokset, keuhkoembolia ja verkkokalvolaskimon tromboosi, pinnallisten laskimoiden tromboflebiitti,

valtimotukos/embolia ^a
Ruoansulatuselimistö <i>Hyvin yleinen:</i> maha-suolikanavan oireet ^a kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja dyspepsia.
Iho ja ihonalainen kudokset <i>Yleinen:</i> ihottuma ^a
Luusto, lihakset ja sidekudos <i>Yleinen:</i> jalkojen lihaskouristukset
Sukupuolielimet ja rinnat <i>Yleinen:</i> lievät rintoihin kohdistuvat oireet ^a kuten kipu, turvotus ja arkuus.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat <i>Hyvin yleinen:</i> flunssan kaltaiset oireet. <i>Yleinen:</i> perifeeriset turvotukset.
Tutkimukset <i>Hyvin yleinen:</i> verenpaineen nousu ^a

^a sisällytetty myyntiluvan saannin jälkeen saadun tiedon perusteella

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Plaseboryhmään verrattuna vasodilataation (kuumat aallot) ilmaantuvuus raloksifeenia saaneilla oli hieman korkeampi, osteoporoosin ehkäisy tutkimuksissa 24,3 % raloksifeeniryhmässä ja 18,2 % plaseboryhmässä. (vaihdenvuosista 2-8 vuotta). Osteoporoosin hoitotutkimuksissa (keski-ikä 66 vuotta) vastaavat luvut olivat raloksifeeni 10,6 % ja plasebo 7,1 %. Vasodilataation esiintyminen oli tavallista ensimmäisen kuuden hoitokuukauden aikana ja sitä ilmeni harvoin *de novo* tämän ajan jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 10 101 postmenopausaalista naista, joilla oli todennettu sepelvaltimotauti tai suurentunut vaara saada sydäntapahtumia (RUTH), vasodilataation (kuumien aaltojen) ilmaantuvuus oli 7,8 % raloksifeeniryhmässä ja 4,7 % plaseboryhmässä.

Raloksifeenin plasebokontrolloitujen kliinisten osteoporoositutkimusten mukaan laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus (mukaanlukien syvät laskimotukokset, keuhkoembolia ja verkkokalvolaskimon tromboosi) oli noin 0,8 % eli 3,22 tapausta 1000 potilashoitovuotta kohti. Suhteellinen riski oli 1,60 (CI 0,95, 2,71) kertainen raloksifeenihoitoa saaneilla plaseboon verrattuna. Laskimotromboembolioiden riski oli suurin ensimmäisen neljän hoitokuukauden aikana. Pintaverisuonten tromboflebiitin esiintyvyys oli alle 1 %.

RUTH-tutkimuksessa laskimotromboembolisia tapahtumia esiintyi raloksifeeniryhmässä noin 2 %:lla tai 3,88 tapausta 1000 potilasvuotta kohti ja plaseboryhmässä 1,4 %:lla tai 2,70 tapausta 1000 potilasvuotta kohti. RUTH-tutkimuksessa kaikkien laskimotromboembolioiden (VTE) riskisuhde oli 1,44 (1,06-1,95). Pinnallisten laskimoiden tromboflebiittiä esiintyi raloksifeeniryhmässä 1 %:lla ja plaseboryhmässä 0,6 %:lla.

RUTH-tutkimuksessa raloksifeeni ei vaikuttanut aivohalvauksen ilmaantuvuuteen lumelääkkeeseen verrattuna. Kuitenkin raloksifeenia saaneilla naisilla aivohalvauksesta johtuva kuolleisuus lisääntyi. Aivohalvauksesta johtuvien kuolemien esiintyvyys oli raloksifeenia saaneilla 2,2/1000 naista/vuosi. Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 1,5/1000 naista/vuosi (ks. kohta 4.4). Keskimäärin 5,6 vuoden seurannan aikana 59 (1,2 %) raloksifeenia käyttänyttä naista kuoli aivohalvaukseen. Vastaava luku plaseboryhmässä oli 39 (0,8 %).

Muita todettuja haittavaikutuksia olivat jalkojen lihaskouristukset (osteoporoosin ehkäisy tutkimuksessa raloksifeeni 5,5 %, plasebo 1,9 % ja hoitotutkimuksessa vastaavasti raloksifeeni 9,2 % ja plasebo 6 %). RUTH-tutkimuksessa alaraajojen lihaskouristuksia havaittiin 12 %:lla raloksifeeniryhmässä ja 8,3 %:lla plaseboryhmässä.

Flunssan kaltaisia oireita esiintyi 16,2 %:lla raloksifeenia saaneilla ja 14 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

Raloksifeenihoidossa perifeeristen turvotusten esiintyminen ei eronnut plasebosta tilastollisesti merkitsevästi ($p \geq 0,05$), mutta turvotusten esiintyminen oli merkitsevästi suhteessa annoksen suuruuteen. Osteoporoosin ehkäisy tutkimuksessa raloksifeenihoitoa saaneilla perifeeristen turvotusten ilmaantuvuus oli 3,1 % ja plaseboa saaneilla 1,9 %, vastaavat luvut osteoporoosin hoitotutkimuksessa olivat raloksifeeniryhmässä 7,1 % ja plaseboryhmässä 6,1 %.

RUTH-tutkimuksessa perifeerisiä turvotuksia esiintyi raloksifeeniryhmässä 14,1 %:lla ja plaseboryhmässä 11,7 %:lla ja ero oli tilastollisesti merkitsevä. Verihiutaleiden määrän lievää laskua (6-10 %) on kuvattu raloksifeenihoidon aikana plasebokontrolloiduissa kliinisissä osteoporoositutkimuksissa.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua, joissa syy-yhteyttä raloksifeeniin ei voida poissulkea. Plaseboryhmässä näiden arvojen nousun ilmaantuvuus oli samankaltainen. RUTH-tutkimuksessa postmenopausaalisella naisella, joilla oli todennettu sepelvaltimotauti tai suurentunut vaara saada sydäntapahtumia, lisäksi ilmeni hättävänä vaikutuksena sappikivitä 3,3 %:lla raloksifeenipotilaista ja 2,6 %:lla plaseboa saaneilla. Ero raloksifeenin (2,3 %) ja plasebon (2,0 %) kolekystektomialuvuissa ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Raloksifeenia on verrattu joissakin tutkimuksissa yhdistelmähormonikorvaushoitoon 317 potilaalla, joista 110 käytti hormonikorvaushoitoa jatkuvasti ja 205 syklisti. Rintoihin liittyvien oireiden tai kohtuverenvuodon ilmaantuvuus oli raloksifeeniryhmässä merkitsevästi pienempi kuin hormonikorvaushoitoryhmissä.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Joissakin kliinisissä tutkimuksissa annettiin jopa 600 mg:n vuorokausiannosta 8 viikkoa sekä 120 mg:n vuorokausiannosta 3 vuotta. Kliinisten tutkimusten yhteydessä ei ole ilmoitettu yhtään raloksifeenin yliannostustapausta.

Aikuispotilailla yli 120 mg yksittäisellä annoksella ilmoitettuja oireita olivat jalkojen kouristukset ja huimaus.

Vahingossa sattuneista yliannostustapauksista alle 2-vuotiailla lapsilla suurin ilmoitettu annos on ollut 180 mg. Tällöin lapsilla ilmoitettuja oireita olivat ataksia, huimaus, oksentelu, ihottuma, ripuli, vapina ja punotus sekä koholla oleva alkaalinen fosfataasi.

Suurin yliannos on ollut noin 1,5 grammaa. Yliannostustapauksiin ei ole ilmoitettu liittyneen kuolemia.

Raloksifeenihydrokloridille ei ole spesifistä antidootia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija. ATC-koodi: G03XC01.

Vaikutusmekanismi ja Farmakodynaaminen vaikutus

Selektiivisenä estrogeenireseptorin muuntelijana (SERM) raloksifeenilla on selektiivisiä agonistisia tai antagonistisia vaikutuksia estrogeeniherkkiin kudoksiin. Se vaikuttaa agonistin tavoin luuhun ja osittain kolesterolin aineenvaihduntaan (laskee kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin pitoisuutta), mutta ei hypotalamukseen, kohtuun tai rintarauhaskudokseen.

Raloksifeenin biologiset vaikutukset, kuten myös estrogeenin vaikutukset, välittyvät estrogeenireseptorin kautta, johon raloksifeeni sitoutuu voimakkaasti säädellessä geeniekspressiota. Sitoutuminen johtaa useiden estrogeenisäädelyjen geenien erilaiseen ekspressioon eri kudoksissa. Viimeaikaisen tiedon perusteella estrogeenireseptori voi säädellä geeniekspressiota ainakin kahta eri reittiä myöten ja nämä reitit ovat kukin spesifisiä tietyille ligandeille, kudoksille ja/tai geneille.

a) *Luustovaikutukset*

Vaihdevuosien mukanaan tuoma elimistön estrogeeninvajaus lisää huomattavasti luun resorptiota, luukatoa ja murtumariskiä. Luukato on erityisen nopeaa 10 ensimmäisen vaihdevuosien jälkeisen vuoden aikana, koska luuston kompensatorinen uudismuodostus ei riitä korvaamaan resorption aiheuttamaa katoa. Muita riskitekijöitä, jotka voivat johtaa osteoporoosiin ovat varhaiset vaihdevuodet, osteopenia (luun mineraalitiheys ainakin yhden standardipolkeaman verran luumassan huippuarvon alapuolella), hento ruumiinrakenne, valkoihoinen tai aasialainen rotu sekä suvussa aiemmin todettu osteoporoosi. Korvaushoidot korjaavat yleensä luuston kiihtyneen resorption. Postmenopausaalisilla naisilla, joilla on osteoporoosi, raloksifeeni vähentää nikamamurtumien esiintyvyyttä, ylläpitää luumassaa ja lisää luun mineraalitiheyttä (BMD).

Näihin riskitekijöihin perustuen raloksifeeni on indikoitu osteoporoosin ehkäisyyn 10 vuotta menopausista, kun BMD on alentunut 1,0 – 2,5 SD:tä nuoreen populaatioon verrattuna ottaen huomioon korkean elämänaikaisen osteoporoottisten murtumien riskin. Raloksifeeni on myös indikoitu osteoporoosin hoitoon naisilla, joiden nikamien BMD on 2,5 SD alle nuoren vertailuaineiston sekä naisilla, joilla on nikamamurtuma tai -murtumia, riippumatta BMD:stä.

i) Murtumien esiintyvyys. Osteoporoosin ehkäisy tutkimukseen osallistui 7705 postmenopausaalisista naista (keski-ikä 66 vuotta), joilla oli joko osteoporoosi tai osteoporoottinen murtuma. Kolmen vuoden raloksifeenihoito vähensi osteoporoosipotilailla nikamamurtumien ilmaantuvuutta 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$). Hoitoryhmässä, jossa todettiin tutkimuksen alussa vähintään yksi osteoporoottinen murtuma, nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Tarvitaan 3 vuoden raloksifeenihoito 45 osteoporoottisella naisella tai 15 naisella, jolla on osteoporoottinen murtuma, jotta voidaan estää vähintään yksi nikamamurtuma. Neljän vuoden raloksifeenihoito vähensi osteoporoosipotilailla nikamamurtumien ilmaantuvuutta 46 % (RR 0,54, CI 0,38, 0,75). Hoitoryhmässä, jossa todettiin tutkimuksen alussa vähintään yksi osteoporoottinen murtuma, nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni 32 % (RR 0,68, CI 0,56, 0,83). Pelkästään neljäntenä vuonna raloksifeenihoito vähensi uusien nikamamurtumien riskiä 39 % (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Tehoa muiden kuin nikamamurtumien osalta ei ole toistaiseksi osoitettu. Tutkimusvuosina 4-8 potilaat saivat käyttää samanaikaisesti bifosfonaattia, kalsitoniinia tai fluoridia, lisäksi kaikki tutkimuspotilaat saivat kalsium- ja D-vitamiinilisää tutkimuksen aikana.

RUTH-tutkimuksessa kaikki kliiniset murtumat kerättiin toissijaisena päätetapahtumana. Raloksifeeni pienensi nikamamurtumien esiintyvyyttä 35 %:lla plaseboon verrattuna (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Sekoittavina tekijöinä tuloksiin ovat voineet vaikuttaa lähtötason erot luun mineraalitiheydessä ja nikamanmurtumien määrässä. Ryhmien välillä ei ollut eroja uusien nikamanulkoisten murtumien esiintyvyydessä. Koko tutkimuksen keston ajan muiden luuhun vaikuttavien lääkkeiden käyttö oli sallittua.

ii) Luuston mineraalitiheys (bone mineral density = BMD). Raloksifeenin teho kerran päivässä annettuna on vahvistettu vaihdevuodet ohittaneilla (alle 60-vuotiailla) naisilla, joista osalla oli kohtu tallella. He käyttivät lääkettä kahden vuoden ajan. Naiset olivat ohittaneet vaihdevuodet 2-8 vuotta aiemmin. Kolmeen tutkimukseen osallistui 1 764 vaihdevuodet ohittanutta naista, jotka saivat joko raloksifeenitabletteja ja kalsiumia tai plaseboa yhdistettynä kalsiumiin. Yhdessä näistä tutkimuksista

naisille oli aikaisemmin tehty hysterektomia. Raloksifeeni lisäsi plaseboon verrattuna merkitsevästi lonkkaluun yläosan, selkärangan ja koko kehon mineraalitiheyttä. Ero luun mineraalitiheydessä raloksifeeni- ja plasebohoitoa saaneiden välillä oli yleensä 2 %. Hoitoryhmässä havaittiin samansuuruinen luun mineraalitiheyden kasvu potilailla, jotka saivat raloksifeenilääkitystä jopa 7 vuotta. Ehkäisyhoitotutkimuksissa raloksifeenihoidon aikana selkärangan luun mineraalitiheys laski 37 %:lla ja nousi 63 %:lla ja lonkkaluun mineraalitiheys laski 29 %:lla ja nousi 71 %:lla.

iii) Kalsiumin kinetiikka. Raloksifeeni vaikuttaa luun uudismuodostukseen ja kalsiumin aineenvaihduntaan samalla tavalla kuin estrogeeni. Raloxifene Teva vähensi luun resorptiota. Päivittäinen kalsiumtase muuttui keskimäärin 60 mg positiiviseen suuntaan. Tämä johtui pääasiassa virtsaan menetetyn kalsiumin vähenemisestä.

iv) Histomorfometria (luun laatu). Kun verrattiin raloksifeenia saaneiden potilaiden ja estrogeenia saaneiden potilaiden luun histologiaa, se oli normaali eikä mineralisaatiohäiriöitä, luun rakennepoikkeamia tai luuydinfibroosia todettu.

Raloksifeeni vähentää luun resorptiota. Tämä luuvaikutus ilmenee luuston aineenvaihdunnan merkkiaineiden määrän vähenemisenä seerumissa ja virtsassa, kineettisten radioisotooppitutkimusten perusteella luun resorption laskuna ja luun mineraalitiheyden nousuna sekä murtumaesiintyvyyden laskuna.

b) Vaikutukset lipidiaineenvaihduntaan sekä sydän- ja verisuonisairauksien vaaraan

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että raloksifeeni 60 mg/vrk laski merkitsevästi kokonais- (3-6 %) ja LDL-kolesterolipitoisuutta (4-10 %). Kolesteroliarvot laskivat eniten niillä naisilla, joilla oli korkeimmat kolesterolin lähtöarvot. HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi. Kolmen vuoden raloksifeenihoidon jälkeen fibrinogeenipitoisuus laski 6,71 %. Osteoporoosin hoitotutkimuksessa raloksifeeniryhmän potilaat tarvitsivat merkitsevästi vähemmän kolesterolia alentavaa lääkitystä kuin plaseboryhmä.

Osteoporoositutkimuksessa 8 vuoden raloksifeenihoito ei vaikuttanut merkitsevästi sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin. RUTH-tutkimuksessakaan raloksifeeni ei vaikuttanut plaseboon verrattuna sydäninfarktin, sairaalahoitoa vaativan akuutin koronaarioireyhtymän, aivohalvauksen, tai kokonaiskuolleisuuden (mukaan lukien sydän- ja verisuonisairauskuolleisuus) esiintyvyyteen (kuolemaanjohtavien aivohalvauksien riskin suurenemisen osalta katso kohta 4.4).

Laskimotromboembolioiden suhteellinen riski raloksifeenihoidon aikana oli 1,60 (CI 0,95, 2,71) plaseboon verrattuna, ja estrogeeniin tai hormonikorvaushoittoon verrattuna 1,0 (CI 0,3, 6,2). Tromboembolioiden vaara oli suurimmillaan hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana.

c) Vaikutukset endometriumiin ja lantiopohjaan

Kliinisissä tutkimuksissa raloksifeeni ei stimuloinut vaihdevuodet ohittaneiden naisten kohdun limakalvoa. Raloksifeenin käyttöön ei ole liittynyt plaseboon verrattuna enempää tiputteluvuotoa tai jatkuvaa vuotoa eikä endometriumien hyperplasiaa. Lähes 3 000 transvaginaalisen kaikututkimuksen tulokset arvioitiin. Nämä tutkimukset oli tehty 831 eri annoksia saaneille naisille. Raloksifeenihoitoa saaneilla naisilla endometriumien paksuus ei poikennut plaseboryhmästä. Kolmen vuoden aikana endometrium paksuntui ainakin 5 mm tai enemmän 1,9 %:lla 211 raloksifeenihoitoa saaneesta naisesta (raloksifeeniannos 60 mg/vrk) ja 1,8 %:lla 219 plaseboa saaneesta naisesta transvaginaalisen kaikututkimuksen perusteella. Verenvuodon ilmaantuvuudessa ei ollut eroja raloksifeeni- ja plaseboryhmän välillä.

Kuuden kuukauden raloksifeenihoidon (60 mg/vrk) jälkeen otetut biopsiat osoittivat, ettei kohdun limakalvo ollut proliferoitunut yhdelläkään potilaalla. Lisäksi tutkimuksessa, jossa päivittäinen raloksifeeniannos oli 2,5-kertainen suositeltuun annokseen verrattuna raloksifeenin käyttöön ei liittynyt kohdun limakalvon proliferaatiota eikä kohtutilavuuden kasvua.

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa endometriumien paksuus tutkittiin vuosittain 4 vuoden ajan 1 644 potilaalla. Raloksifeeniä saaneilla naisilla endometriumien paksuus ei poikennut perustasosta neljän vuoden hoidon jälkeen. Emätin- tai tipotteluvuotojen esiintyvyydessä ei ollut eroja raloksifeeni- ja plaseboryhmässä. Raloksifeeniä saaneet naiset tarvitsivat plaseboryhmää harvemmin kirurgisia toimenpiteitä kohdun laskeuman takia. Kolme vuotta kestäneestä raloksifeenihoidosta kerätty turvallisuustieto osoittaa, ettei raloksifeenihoito lisää lantiopohjan relaksaatiota eikä tarvetta lantiopohjan leikkaukseen.

Neljän vuoden hoidon jälkeen raloksifeeni ei lisännyt kohdun runko-osan tai munasarjan syövän vaaraa. Neljä vuotta raloksifeenihoitoa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoitiin hyvänlaatuisia endometriumien polyyppeja 0,9 %:lla, kun plaseboryhmässä vastaava luku oli 0,3 %.

d) Vaikutukset rintarauhashaskudokseen

Raloksifeeni ei stimuloi rintarauhashaskudosta. Kaikissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa raloksifeeniä saaneilla potilailla rintoihin liittyvät haittavaikutukset eivät poikenneet vakavuudeltaan eivätkä ilmaantuvuudeltaan plasebosta (ei rintojen turvotusta, arkuutta ja kipua).

Yli neljän vuoden osteoporoosin hoitotutkimuksessa (7 705 potilasta) raloksifeeni vähensi plaseboon verrattuna rintasyövän riskiä 62 % (RR 0,38, CI 0,21, 0,69), invasiivisen rintasyövän riskiä 71 % (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) ja invasiivisen estrogeenireseptoripositiivisen (ER) rintasyövän riskiä 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Raloksifeenillä ei ole vaikutusta ER-negatiivisen rintasyövän riskiin. Nämä havainnot ovat sopusoinnussa sen kanssa, ettei raloksifeeni toimi estrogeeniagonistin tavoin rintarauhashaskudoksessa.

e) Vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin

Negatiivisia vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin ei ole havaittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Raloksifeeni imeytyy nopeasti suun kautta otettuna. Peroraalisesta annoksesta imeytyy noin 60 %. Raloksifeeni glukuronoituu huomattavassa määrin ennen kuin se saavuttaa elinjärjestelmät. Raloksifeenin absoluuttinen hyötyosuus on 2 %. Aika, joka kuluu plasman keskimääräisen huippupitoisuuden ja biologisen hyötyosuuden saavuttamiseen, riippuu raloksifeenin ja sen glukuronidimetaboliittien systeemisestä muuttumisesta toisikseen ja enterohepaattisesta kierrosta.

Jakautuminen

Raloksifeeni jakautuu elimistöön laajasti. Jakautumistilavuus ei riipu annoksesta. Raloksifeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (98-99 %).

Biotransformaatio

Raloksifeenillä on mittava ensikierron metabolia, jossa muodostuu glukuronidikonjugaatteja: raloksifeeni-4'-glukuronidi, raloksifeeni-6-glukuronidi ja raloksifeeni-6,4'-diglukuronidi. Muita metaboliitteja ei ole todettu. Raloksifeenin osuus kokonaisraloksifeenipitoisuudesta (joka edustaa raloksifeenin ja sen glukuronidimetaboliittien yhteistä pitoisuutta) on alle prosentin. Raloksifeenin plasmapitoisuuksia ylläpitää lääkkeen enterohepaattinen kiertokulku, ja raloksifeenin puoliintumisaika plasmassa on 27,7 tuntia.

Yksittäisen raloksifeeniannoksen farmakokineettiset tulokset ovat sovellettavissa toistuvan annoksen farmakokinetiikkaan. Raloksifeeniannoksen lisääminen aiheuttaa suhteellisesti hieman pienemmän pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alan (AUC) suurenemisen kuin annoslisän perusteella olisi odotettavissa.

Eliminaatio

Suurin osa raloksifeeniannoksesta ja sen glukuronidimetaboliiteista erittyy viiden vuorokauden kuluessa pääasiassa ulosteisiin; alle 6 % erittyy virtsaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat - Alle 6 % kokonaisannoksesta poistuu virtsan mukana. Populaatiofarmakokinetiikkatutkimuksissa 47 %:n lasku kehon rasvattomaan massa suhteutettuna kreatiniinipuhdistumassa johti 17 %:n pienentymiseen raloksifeenin puhdistumassa ja 15 %:n pienentymiseen raloksifeenikonjugaattien puhdistumassa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat - Maksakirroosia ja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh luokka A) raloksifeenin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa on verrattu lääkkeen farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla. Plasman raloksifeenipitoisuus oli maksakirroosipotilailla noin 2,5-kertainen verrattuna terveisiin ja pitoisuudet korreloivat seerumin bilirubiinipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla todettiin ovarioiden granulosa/thecasolutuumoreiden ilmaantuvuuden lisääntyminen suurta annosta saaneissa naaraissa (279 mg/kg/vrk). Tässä ryhmässä systeeminen altistus (AUC) raloksifeenille oli noin 400-kertainen verrattuna vaihdevuodet ohittaneiden naisten 60 mg:n annokseen. Hiirillä tehdyssä 21 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin kivesten interstitiaalisoluperäisten kasvainten sekä eturauhasadenoomien ja -adenokarsinoomien esiintyvyyden kasvua, kun uroshiiret olivat saaneet 41 mg/kg tai 210 mg/kg annoksia sekä prostatan leiomyoblastoomia annoksella 210 mg/kg. Naarashiirissä todettiin lisääntynyt ovarioiskasvainten ilmaantuvuus, kun hiiret olivat saaneet 9 mg/kg - 242 mg/kg annoksia (0,3-32 kertaa AUC ihmisellä). Tässä tutkimuksessa ovarioiskasvaimet käsittivät hyvän- ja pahanlaatuisia granulosa/thecasolutuumoreita ja hyvänlaatuisia epiteelisoluperäisiä ovariotuumoreita. Tutkimuksissa naarasjyrsijät olivat fertiilissä iässä ja niiden munasarjat olivat siten toiminnallisia ja vastasivat siksi hyvin hormonistimulaatioon. Toisin kuin tässä koe-eläinmallissa, jossa munasarjat vastasivat voimakkaasti ärsykeisiin, ihmisen munasarjat vaihdevuosien jälkeen vastaavat suhteellisen heikosti sukuhormonistimulaatioon.

Raloksifeeni ei ollut genotoksinen yhdessäkään laajan koesarjan osassa. Raloksifeenin vaikutukset eläimen reproduktioon ja kehitykseen sopivat raloksifeenin farmakologiseen profiiliin. Annos 0,1 - 10 mg/kg vuorokaudessa häiritsi naarasrottien estrussykliä hoidon aikana, mutta ei myöhentänyt parittelua hoidon jälkeen ja pienensi vain vähäisessä määrin pesueiden kokoa, lisäsi gestaation pituutta, ja muutti vastasyntyneisyyskauden kehitysaikataulua. Kun raloksifeenia annettiin preimplantaation aikana, sikiöiden implantaatio myöhentyi ja häiriintyi, ja tämän seurauksena tiineys pitkittyi, pesueet pienenevät mutta vaikutuksia poikasten kehitykseen emosta vieroitukseen saakka ei ilmennyt. Teratologiset tutkimukset tehtiin kaneilla ja rotilla. Kaneilla oli keskenmenoja, vähäisessä määrin sydänkammioiden väliseinäaukkoja ($\geq 0,1$ mg/kg) ja hydrokefalusta (≥ 10 mg/kg). Rotilla havaittiin sikiön kehityksen hidastumista, kylkiluumuutoksia sekä munuaiskavitaatiota (≥ 1 mg/kg).

Raloksifeenilla on voimakas antiestrogenivaikutus rotan kohtuun ja se esti estrogeenista riippuvien rintarauhas kasvainten kasvua rotissa ja hiirissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
Esigelatinoitu (maissi)tärkkelys
Magnesiumstearaatti

Povidoni (K30)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa, silikonoitu

Tabletin päällyste:
Polydekstroosi (E 1200)
Titaanidioksidi (E 171)
Hyppromelloosi (E 464)
Makrogoli 4000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus. Pakkauskoot 14, 28 ja 84 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/627/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06 helmikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA:n) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) toimittamisaikataulu noudattaa viitevalmisteen PSUR-aikataulua.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Raloxifene Teva 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
raloxifen. hydrochlorid.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, mikä vastaa 56 mg:aa vapaata raloksifeeniemästä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/627/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/627/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/627/003 84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Raloxifene Teva 60 mg tabl.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Raloxifene Teva 60 mg tabletit
raloxifen. hydrochlorid.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Raloxifene Teva 60 mg kalvopäällysteiset tabletit raloksifeenihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4..

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Raloxifene Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Raloxifene Teva -tabletteja
3. Miten Raloxifene Teva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Raloxifene Teva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Raloxifene Teva on ja mihin sitä käytetään

Raloxifene Tevaa käytetään vaihdevuosi-iän ohittaneiden naisten osteoporoosin hoitoon ja ehkäisyyn. Se vähentää nikamamurtumien riskiä vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on osteoporoosi. Lonkkamurtumien riskin vähenemistä ei ole osoitettu.

Näin Raloxifene Teva toimii

Raloxifene Teva kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat (SERM). Kun nainen tulee vaihdevuosi-ikään, elimistön naissukupuushormonin, estrogeenin pitoisuus laskee. Raloxifene Tevalla on joitakin estrogeenin edullisista vaikutuksista naisilla, jotka ovat ohittaneet vaihdevuosi-iän.

Osteoporoosi on sairaus, joka heikentää ja haurastuttaa luita – tämä sairaus on erityisen tavallinen vaihdevuosi-iän ohittaneilla naisilla. Vaikkakaan osteoporoosi ei välttämättä aiheuta alkuun oireita, taudin seurauksena on mahdollista saada luiden murtumia, etenkin selkärangan, lonkan ja ranteiden murtumia. Osteoporoosi voi aiheuttaa selkäkipuja, vartalon lyhenemistä ja köyryselkäisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Raloxifene Teva -tabletteja

Älä ota Raloxifene Teva -tabletteja

- Jos olet allerginen raloksifeenille tai –tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)..
- Jos on mahdollista, että voit vielä tulla raskaaksi. Raloxifene Teva voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Jos saat hoitoa veritulppaan (syvään laskimotukokseen tai keuhkoveritulppaan tai silmän verkkokalvon veritulppaan).
- Jos Sinulla on maksasairaus (esimerkiksi kirroosi, lievä maksan vajaatoiminta tai keltatauti)

- Jos Sinulla on selittämätöntä emätinverenvuotoa. Ota tässä tapauksessa yhteyttä lääkäriisi vuodon syyn selvittämiseksi.
- Jos Sinulla on aktiivisessa vaiheessa oleva kohtusyöpä, koska riittävät kokemukset Raloxifene Tevan käytöstä puuttuvat tämän sairauden aikana.
- Jos Sinulla on vaikea munuaissairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Raloxifene Teva -tabletteja.

- Jos joudut olemaan paikallasi jonkin aikaa. Tällaisia tilanteita voivat olla esimerkiksi, jos joudut käyttämään pyörätuolia, joudut pitemmäksi aikaa sairaalahoitoon, joudut vuoteeseen pitemmäksi aikaa leikkauksen takia tai sairastut yllättäen.
- Jos käytät estrogeenivalmistetta suun kautta.
- Jos sairastat rintasyöpää, koska Raloxifene Tevan käytöstä ei ole riittävästi kokemusta rintasyöpää sairastavilla naisilla.
- Jos Sinulla on ollut aivohalvaus tai lääkärisi on kertonut, että Sinulla on suuri vaara saada aivohalvaus.
- Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä, koska maksasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta. Jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä ja lääkäri siitä huolimatta suosittelee sinulle tätä hoitoa, sinulle on ehkä tehtävä verikokeita hoidon aikana.

On epätodennäköistä, että Raloxifene Teva aiheuttaa verenvuotoa emättimestä. Kaikki Raloxifene Teva -hoidon aikana ilmenevät verenvuodot emättimestä ovat odottamattomia ja vaativat lääkärin tutkimusta.

Raloxifene Teva ei vähennä menopaussioireita, kuten kuumia aaltoja.

Raloxifene Teva laskee kolesterolin kokonaispitoisuutta ja LDL-kolesterolia ("haitallinen"). Yleensä se ei muuta triglyseridien tai HDL-kolesterolin ("edullinen") pitoisuutta. Jos olet kuitenkin käyttänyt estrogeenia aikaisemmin ja sinulla oli voimakkaasti kohonneet triglyseridiarvot, keskustele asiasta lääkärisi kanssa ennen Raloxifene Teva -hoidon aloittamista.

Muut lääkevalmisteet ja Raloxifene Teva

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos käytät digitalisryhmän sydänlääkettä tai veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä ("verenohennuslääkkeitä"), esim. varfariinia, lääkäri voi joutua säättämään näiden lääkkeiden annosta.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kolestyramiinia sisältävää lääkettä. Kolestyramiinia käytetään pääasiassa rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoitoon.

Raskaus ja imetys

Raloxifene Teva on tarkoitettu ainoastaan vaihdevuosi-ien ohittaneille naisille eivätkä sitä saa käyttää naiset, jotka voivat tulla raskaaksi. Raloxifene Teva voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Älä ota Raloxifene Tevaa imetyksen aikana, sillä lääke voi erittyä äidinmaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Raloxifene Teva:lla ei ole merkityksellistä vaikutusta autolla-ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

3. Miten Raloxifene Teva -tabletteja otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

suositeltu annos on yksi tabletti päivittäin. Tabletin voi ottaa mihin aikaan päivästä tahansa, mutta tabletti on paras ottaa samoihin aikoihin joka päivä. Voit ottaa tabletin yhtä hyvin aterian yhteydessä tai niiden välillä.

Tabletit otetaan suun kautta.

Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.

Lääkärisi kertoo, miten pitkään Sinun tulee käyttää Raloxifene Teva -lääkettä. Lääkärisi saattaa myös neuvoa Sinua ottamaan lisäksi kalsiumia eli kalkkia ja/tai D-vitamiinia.

Jos otat enemmän Raloxifene Teva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin. Jos olet ottanut Raloxifene Teva -tabletteja enemmän kuin pitäisi, voit saada lihaskouristuksia jalkoihin tai tuntea huimausta.

Jos unohdat ottaa Raloxifene Teva -tablettein

Jos unohdat yhden annoksen, ota tabletti heti kun huomaat sen ja jatka sen jälkeen kuten ennen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen

Jos lopetat Raloxifene Teva -tablettien oton

Älä lopeta Raloxifene Teva -lääkitystä neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. On tärkeää, että jatkat Raloxifene Teva -tablettien käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Raloxifene Teva voi hoitaa ja ehkäistä osteoporoosia vain, jos jatkat lääkkeen käyttöä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, –tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kuitenkin useimmat Raloxifene Tevaan liittyvät haittavaikutukset ovat olleet lieviä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä) ovat

- kuumat aallot
- flunssan kaltaiset oireet
- ruuansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja muut vatsavaivat
- kohonnut verenpaine

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat

- päänsärky migreeni mukaan lukien
- lihaskouristukset säärissä (”suonenveto”)
- käsien, jalkaterien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- sappikivet
- ihottuma
- lievät rintoihin liittyvät oireet kuten kipu, turvotus ja arkuus

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta) ovat:

- suurentunut verisuonitukosten vaara raajoissa (syvä laskimotukos)
- suurentunut verisuonitukosten vaara keuhkoissa (keuhkoveritulppa)
- suurentunut verisuonitukosten vaara silmässä (verkkokalvon veritulppa)
- iho verisuonten seutuvilla on punainen ja kipeä (pinnallinen laskimotulehdus)
- valtimotukos (esim. aivohalvaus, mukaan lukien suurentunut riski kuolla aivohalvaukseen)
- verihiutaleiden väheneminen

Maksaentsyymien veripitoisuudet voivat harvoin nousta Raloxifene Teva -hoidon aikana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Raloxifene Teva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä –tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Raloxifene Teva sisältää

- Vaikuttava aine on raloksifeenihydrokloridi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, mikä vastaa 56 mg:aa raloksifeenia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, povidoni (K30), vedetön kolloidinen piidioksidi ja mikrokiteinen selluloosa, silikonoitu.
Tabletin päällys: polydekstroosi (E 1200), titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi (E 464) ja makrogoli 4000.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia soikeita tabletteja ja niiden toiselle puolelle on kohopainettu numerotunniste ”60” ja toiselle puolelle ”N”.

Raloxifene Teva 60 mg on saatavana 14, 28 ja 84 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Unkari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>