

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Raloxifene Teva 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg raloxifen hýdróklóríð, sem jafngildir 56 mg af raloxifen fríum basa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga töflur með áletrunina „60” þrykta á aðra hliðina og „N“ á hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Raloxifen er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf. Sýnt hefur verið fram á marktæka fækkun samfallsbrota í hrygg, en ekki mjaðmarbrota.

Þegar velja skal milli raloxifen eða annarra meðferða, þ.m.t. östrógens, fyrir konu eftir tíðahvörf, skal taka tillit til einkenna við tíðahvörf, áhrifa á vefi í legi og brjóstum ásamt mati á áhættu og vernd gegn hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein tafla daglega til inntöku. Vegna eðlis sjúkdómsins, er raloxifen ætlað til langtímanotkunar.

Mælt er með viðbótarkalki og D-vítamíni fyrir konur sem fá lítið af þessum efnum úr fæðu.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtabreytingum fyrir aldraða.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eiga ekki að nota raloxifen (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með miðlungs og lítið skerta nýrnastarfsemi, skal nota raloxifen með varúð.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi:

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi eiga ekki að nota raloxifen (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn:

Ekki skal nota raloxifen hjá börnum óháð aldri þeirra. Notkun á raloxifeni er ekki viðeigandi hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku um munn.

Töfluna má taka hvernær dagsins sem er án tillits til máltíða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa konum á barneignaraldri lyfið.

Segarek eða saga um segarek í bláæðum, þar með talið segamyndun í stórum bláæðum, segarek í lungum og segamyndun í sjónhimnubláæð.

Skert lifrarstarfsemi, þar með talið gallteppa.

Mikið skert nýrnastarfsemi.

Óskýrðar blæðingar frá legi.

Raloxifen er ekki ætlað fyrir sjúklinga með merki eða einkenni um krabbamein í legi, þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi lyfsins fyrir þennan sjúklingahóp.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Raloxifen hefur verið tengt við aukna áhættu á segareki, sem virðist sambærileg við áhættu sem tengist hormónauppbótarmeðferð. Mælt er með að lagt sé mat á áhættu/ávinning fyrir sjúklinga með hættu á segareki af öllum gerðum. Meðferð með raloxifen ætti að stöðva við veikindi, eða ástand, sem leiðir til langtíma rúmlegu. Hætta skal meðferðinni eins fljótt og auðið er við veikindi eða þremur dögum áður en sjúklingur verður rúmfastur. Meðferð ætti ekki að hefja fyrr en bati hefur náðst og sjúklingur er að fullu rólfær.

Í rannsókn á konum eftir tíðahvörf sem voru með staðfestan hjartasjúkdóm eða voru í aukinni hættu á kransæðasjúkdómum, hafði raloxifen ekki áhrif á tíðni hjartadreps, bráðra kransæðaheilkenna sem leiddu til sjúkrahúslegu, heildarfjölda dauðsfalla, þ.m.t. heildarfjölda dauðsfalla vegna hjartaáfalla, eða heilablæðinga, samanborið við lyfleysu. Hinsvegar var aukning á dauðsföllum vegna heilablæðinga hjá konum sem fengu raloxifen. Tíðni dauðsfalla vegna heilablæðinga var 1,5 á hver 1000 konuár fyrir lyfleysu á móti 2,2 á hver 1000 konuár fyrir raloxifen. Íhuga skal þessar niðurstöður þegar verið er að ávísa raloxifen handa konum eftir tíðahvörf sem eru með sögu um heilablæðingar eða aðra marktæka áhættuþætti vegna slíks, svo sem skammvinna heilablóðþurrð eða gáttatif.

Ekkert bendir til áhrifa á legslímhúð. Allar blæðingar frá legi á meðferðartíma með raloxifen eru því óvæntar og skulu rannsakaðar af sérfræðingi. Tvær algengustu greiningarnar, sem voru tengdar blæðingum frá legi með raloxifenmeðferð, voru slímhúðarþynning og góðkynja separ í slímhúð. Eftir 4 ára meðferð með raloxifeni hjá konum eftir tíðahvörf var lýst góðkynja sepum í legslímhúð hjá 0,9 % samanborið við 0,3 % með lyfleysu.

Raloxifen er aðallega umbrotið í lifur. Einn skammtur af raloxifeni gefinn sjúklingum með skorpulifur og skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gráða A) gaf raloxifen þéttni í plasma sem var um 2,5 sinnum hærri en í samanburðarhópnum. Aukningin hafði fylgni við heildarþéttni bílirúbíns. Uns öryggi og virkni hefur verið metið frekar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, er ekki mælt með notkun raloxifen fyrir þessa sjúklinga. Ef hækkun finnst á heildarþéttni bílirúbíns í sermi, gamma glútamýl transferasa, alkalískum fosfatasa, ALT og AST, skal fylgjast náið með gildum þessara efna á meðferðartíma.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar benda til að hjá sjúklingum með sögu um hækkaða þriglýseríða (> 5,6 mmol/l) eftir meðferð með östrógenum til inntöku, geti raloxifen tengst merkjanlegri hækkun þriglýseríða í sermi. Fylgjast skal með þriglýseríðum í sermi sjúklinga með slíka sögu ef þeir fá raloxifen.

Ekki hafa verið gerðar nægjanlegar rannsóknir á öryggi notkunar raloxifen hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um samhliða notkun raloxifen með lyfjum sem eru notuð við brjóstakrabbameini sem er á frumstigi eða lengra gengið. Raloxifen skal því einungis notað til meðferðar og til að fyrirbyggja beinþynningu eftir að meðferð við brjóstakrabbameini er lokið, þar með talin eftirmeðferð.

Ekki er mælt með samtímis gjöf á raloxifeni og östrógenum, sem verka um allan líkamann, þar sem upplýsingar um öryggi slíkrar notkunar er takmörkuð.

Raloxifen hefur engin áhrif á hitakóf, eða önnur einkenni tíðahvarfa sem eru tengd östrógenskort.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis gjöf á sýrubindandi lyfjum sem innihalda kalsíumkarbónat eða ál og magnesíumhýdroxíð hafa ekki áhrif á aðgengi raloxifens.

Samtímis gjöf á raloxifeni og warfaríni hefur engin áhrif á lyfjahvörf beggja efnanna. Þó hefur sést væg stytting á prótrombín tíma. Ef raloxifen er gefið samtímis warfaríni eða öðrum kúmarínafleiðum, ætti að fylgjast með prótrombín tíma. Áhrif á prótrombín tíma geta komið fram á nokkrum vikum, ef raloxifen meðferð er hafin hjá sjúklingum sem eru fyrir á kúmarín segavarnarmeðferð.

Einn skammtur af raloxifeni hefur engin áhrif á lyfjahvörf methylprednisólons.

Raloxifen hefur engin áhrif á flatarmál undir þéttiferli við jafnvægi (steady-state AUC) hjá dígoxíni. Mesta þéttni (C_{max}) dígoxíns eykst um minna en 5 %.

Áhrifin af samtímis lyfjagjöf á þéttni raloxifens í plasma var metið í rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum þess og áhrifum meðferðar. Algeng samtímis notuð lyf voru: paracetamol, bólgueyðandi lyf (svo sem acetylsalicylsýra, íbuprofen og naproxen), sýklalyf til inntöku, H_1 og H_2 blokkar og benzódíazepín. Engin áhrif á þéttni raloxifens í plasma fundust við samtímis gjöf þessara lyfja.

Í klínískum rannsóknum var heimiluð samhliða notkun östrógena í leggöng, ef nauðsynlegt reyndist að meðhöndla einkenni slímhúðarþynningar. Engin aukning var á notkuninni hjá konum sem fengu raloxifen samanborið við lyfleysu.

Raloxifen hafði engin áhrif *in vitro*, á bindingu warfarins, fenýtóins eða tamoxifens.

Raloxifen ætti ekki að gefa samtímis með kólestryamíni (eða öðrum anjónaskiptaresínum), sem dregur marktækt úr frásogi og lifrar-þarma hringrás raloxifens.

Hámarksþéttni raloxifens lækkar við samtímis gjöf ampicillíns. Þar sem heildarfrásog og brotthvarfshraði raloxifens er óbreytt, má gefa raloxifen samtímis með ampicillíni.

Raloxifen veldur vægri aukningu á hormónbindandi glóbúlínum, þar með talið kynhormónabindiglóbúlínum (SHBG), thyroxínbindiglóbúlíni (TBG) og barksterabindiglóbúlíni (CBG), sem leiðir til aukningar á heildarþéttni hormóna. Þessar breytingar hafa engin áhrif á þéttni frírra hormóna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Raloxifen er eingöngu ætlað til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf.

Raloxifen má ekki gefa konum á barneignaraldri. Raloxifen gæti valdið fósturskaða ef það er gefið þungaðri konu. Ef lyfið er notað fyrir mistök á meðgöngu eða konan verður þunguð á meðan hún tekur lyfið, skal veita konunni upplýsingar um hugsanlega hættu fyrir fóstrið (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort raloxifen skilst út í móðurmjólk. Því er ekki unnt að mæla með notkun þess fyrir konur með barn á brjósti. Raloxifen getur haft áhrif á vöxt og þroska barnsins.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Raloxifen hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt öryggisupplýsinga

Klínískt mikilvægustu aukaverkunin sem greint var frá hjá konum eftir tíðahvörf á raloxifen meðferð var bláæðasegarrek (sjá kafla 4.4), sem kom fram hjá minna en 1% meðhöndlaðra sjúklinga.

b. Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir og tíðni þeirra sem komu fram í beinþynningarmeðferð og forvarnarrannsóknunum sem yfir 13.000 konur eftir tíðahvörf tóku þátt í, ásamt aukaverkunum sem komu fram í eftirliti eftir að lyfið kom á markað. Meðferðartími í þessum rannsóknum var á bilinu 6 til 60 mánuðir. Meirihluti aukaverkana hafa venjulega ekki leitt til stöðvunar á meðferð

Tíðni aukaverkananna sem tilkynntar voru eftir að lyfið kom á markað var reiknuð út frá klínískum slembirannsóknum með lyfleysu á konum eftir tíðahvörf (alls 15.234 súklingar, þar af 7.601 meðhöndlaðir með raloxifen 60 mg og 7.633 með lyfleysu). Sjúklingarnir höfðu beinþynningu eða kransæðasjúkdóm eða voru í aukinni hættu á að fá kransæðasjúkdómi, en ekki var gerður samanburður við tíðni aukaverkana í lyfleysuhópnum.

Í rannsóknum þar sem lyfið var tekið fyrirbyggjandi, var brottfall vegna hvers kyns aukaverkana 10,7 % af 581 sjúklingum sem fengu raloxifen og 11,1 % af 584 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í meðferðarrannsóknum var brottfall vegna hvers kyns aukaverkana 12,8 % af 2.557 sjúklingum sem fengu raloxifen og 11,1 % af 2.576 sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Venjan er að flokka aukaverkanir samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar (> 1/10), algengar (> 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (> 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 til < 1/1.000), örsjaldan koma fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar <i>Sjaldgæfar:</i> Blóðflagnafæða ^a
Taugakerfi <i>Algengar:</i> Höfuðverkur, þar með talið mígreni ^a <i>Sjaldgæfar:</i> Banvæna heilablóðföll
Æðar <i>Mjög algengar:</i> Æðavíkkun (hitakóf) <i>Sjaldgæfar:</i> Segarek í bláæðum, þar með talið segamyndun í stórum bláæðum, segarek í lungum, segamyndun í sjónhimnubláæð, grunnlæg segabláæðabólga
Meltingarfæri <i>Mjög algengar:</i> Einkenni frá meltingarvegi ^a , svo sem ógleði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir
Húð og undirhúð <i>Algengar:</i> Útbrot ^a
Stoðkerfi og stoðvefur <i>Algengar:</i> Sinadráttur í fótum
Æxlunarfæri og brjóst <i>Algengar:</i> Væg einkenni frá brjóstum ^a svo sem verkur, brjóstastækkun og brjóstaspenna
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað <i>Mjög algengar:</i> Flensuheilkenni <i>Algengar:</i> Bjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður <i>Mjög algengar:</i> Blóðþrýstingshækkun ^a

^aÞessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetning

c. Lýsing valinna aukaverkana

Samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu voru hitakóf lítils háttar aukin hjá sjúklingum sem fengu raloxifen (rannsóknir á fyrirbyggjandi áhrifum á beinþynningu, 2 til 8 árum eftir tíðahvörf, 24,3 % raloxifen og 18,2 % lyfleysa; klínískar rannsóknir á meðferð við beinþynningu, meðalaldur 66 ára, 10,6 % raloxifen og 7,1 % lyfleysa). Þessi aukaverkun var algengust á fyrstu 6 mánuðum meðferðar, og sjaldgæf eftir það.

Í rannsókn á 10.101 konum eftir tíðahvörf sem voru með skjalfestan kransæðasjúkdóm eða í aukinni hættu á kransæðasjúkdómum (RUTH), var tíðni æðavíkkunar (hitakóf) 7,8 % í raloxifen-meðferðarhópnum og 4,7 % í lyfleysumeðferðarhópnum.

Í heild í öllum raloxifen klínískum beinþynningarrannsóknum þar sem lyfleysa var notuð til samanburðar var tíðni bláæðasegareks um 0,8 % eða 3,22 tilfalli á 1.000 sjúklingaár, þar er með talið segamyndun í stórum bláæðum, segarek í lungum og segamyndun í sjónhimmubláæð. Hlutfallsleg áhætta sjúklinga sem fengu raloxifen samanborið við lyfleysu var 1,60 (CI 0,95 til 2,71). Áhættan á segareki var mest á fyrstu fjórum mánuðum meðferðar. Tíðni grunnlægrar segabláæðabólgu var minni en 1 %.

Í RUTH rannsókninni var tíðni bláæðasegareks u.p.b. 2,0 % eða 3,88 tilvik á 1.000 sjúklingaár í raloxifen hópnum og 1,4 % eða 2,70 tilvik á 1.000 sjúklingaár í lyfleysuhópnum. Áhættuhlutfall (HR) fyrir bláæðasegarek í RUTH rannsókninni var HR = 1,44, (1,06 - 1,95). Grunnlæg segabláæðabólga kom fram með 1 % tíðni hjá raloxifenhópnum og 0,6 % hjá lyfleysuhópnum.

Raloxifen hafði ekki áhrif á tíðni heilablóðfalla samanborið við lyfleysu í RUTH rannsókninni. Hinsvegar var aukning á dauðsföllum vegna heilablóðfalla hjá konum sem fengu raloxifen. Tíðni dauðsfalla vegna heilablóðfalla var 1,5 á hver 1000 konuár í lyfleysuhópnum á móti 2,2 á hver 1000 konuár fyrir raloxifen (sjá kafla 4.4). Á eftirfylgnitímanum (5,6 ár að meðaltali) létust 59 (1,2%) konur úr raloxifen hópnum af völdum heilablóðfalls samanborið við 39 (0,9%) úr lyfleysuhópnum. Önnur aukaverkun var sinadrættir í fótum (5,5 % raloxifen, 1,9 % lyfleysa í fyrirbyggjandi rannsóknum og 9,2 % raloxifen, 6,0 % lyfleysa í meðferðarrannsóknum). Í RUTH rannsókninni sást sinadrættir í fótum hjá 12,1 % sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með raloxifeni og 8,3 % sjúklinga meðhöndlaðir með lyfleysu.

Flensuheilkenni var lýst hjá 16,2 % sjúklinga sem fengu raloxifen og 14,0 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Ein önnur breyting sem sást var ekki tölfræðilega marktæk ($p > 0,05$), en sýndi marktæka skammtaháða tilhneigingu. Það var bjúgur í útlimum, sem hafði í fyrirbyggjandi rannsóknum tíðnina 3,1 % hjá sjúklingum sem fengu raloxifen og 1,9 % hjá konum sem fengu lyfleysu og í meðferðarrannsóknum var tíðnin 7,1 % raloxifen og 6,1 % lyfleysa.

Í RUTH rannsókninni sást bjúgur á útlimum hjá 14,1 % sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með raloxifeni og 11,7 % sjúklinga meðhöndlaðir með lyfleysu, sem er marktækur munur. Dæmi eru um lítils háttar fækkun (6-10 %) blóðflagna á meðferðartíma með raloxifeni í lyfleysustýrðri klínískri rannsókn á raloxifeni við beinþynningu.

Mjög sjaldgæfum tilfellum af vægum hækkunum á AST og/eða ALT hefur verið lýst, þar sem ekki er unnt að útiloka tengsl við raloxifen. Sambærileg tíðni hækkana fannst meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn (RUTH) á konum eftir tíðahvörf sem voru með skjalfestan kransæðasjúkdóm eða í aukinni hættu á kransæðasjúkdómum, sást viðbótar aukaverkun gallsteinar hjá 3,3 % sjúklinga sem voru á meðferð með raloxifeni og 2,6 % sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu. Tíðni gallblöðrunáms fyrir raloxifen (2,3 %) var ekki marktækt frábrugðin frá lyfleysu (2,0 %).

Í klínískum rannsóknum var raloxifen (n = 317) borið saman við samfellda samsetta hormónameðferð (HRT) (n = 110) og lotumeðferð (n = 205). Tíðni einkenna frá brjóstum og blæðingum frá legi var marktækt lægri hjá konum sem fengu raloxifen meðferð, en hjá konum sem fengu aðra hormónameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Í sumum klínískum rannsóknum voru gefnir dagskammtar allt að 600 mg í 8 vikur og 120 mg í 3 ár. Engin tilfelli ofskömmtnunar á raloxifen voru tilkynntar úr klínískum rannsóknum.

Greint hefur verið frá einkennum s.s. sinadrætti í fótum og sundli hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku meira en 120 mg í einstökum skammti.

Við ofskömmtnun sem hafði átt sér stað fyrir slysn hjá börnum undir 2ja ára, var hámarksskammturinn sem greint hefur verið frá, 180 mg. Hjá börnum voru einkenni ofskömmtnunar fyrir slysn ósamhæfðar hreyfingar, sundl, uppköst, útbrot, niðurgangur, skjálfti og hitasteypur, svo og hækkaður alkalískur fosfatasi.

Hæsta ofskömmtnunin var um 1,5 gramm. Ekki hefur verið greint frá dauðsföllum vegna ofskömmtnunar.

Ekki er til sérstakt móteitur gegn raloxifen hýdróklóríð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjaflokkur: Sérhæfð lyf með mótandi áhrif á östrógenviðtaka. ATC flokkur: G03XC01

Verkunarháttur og lyfhrif

Sem sértækur östrógenviðtaka mótari, hefur raloxifen sértæk örvandi eða hemjandi áhrif á östrógennefna vefi. Það hefur örvandi áhrif á bein og að hluta á kólesteról efnaskipti (lækkar heildar og LDL-kólesteról), en ekki á undirstúku eða á leg og vefi í brjóstum.

Líffræðileg verkun raloxifens, líkt og hjá östrógenum, er stjórnað með hárri sækni í bindingu við östrógenviðtaka og stjórnun á tjáningu gena. Þessi binding veldur mismunandi tjáningu á fjölmörgum östrógenstjórnunum genum í mismundi vefjum. Nýlegar upplýsingar benda til þess að östrógenviðtakinn geti stjórnað tjáningu gena á að minnsta kosti tvo vegu, sem eru sértæk fyrir bindil, vef, og/eða gen.

a) Áhrif á bein

Skerðing á östrógen framleiðslu sem á sér stað við tíðahvörf, leiðir til merkjanlegrar aukningar á beinrýrnun og áhættu á beinbrotum. Beintap er sérstaklega hratt á fyrstu 10 árunum eftir tíðahvörf, þegar nýmyndun beina nær ekki að bæta upp tap við beinrýrnun. Aðrir áhættuþættir sem geta leitt til þess að beinþynning geri vart við sig eru: Snemmbær tíðahvörf, beinrýrð (minnst einu staðalfráviki

undir mestu beinþéttni), grönn líkamsbygging, hvítur- eða Asíukynstofn og fjölskyldusaga um beinþynningu. Uppbótarmeðferð snýr venjulega við aukinni beinrýrnun. Raloxifen dregur úr nýgengi samfallsbrota í hrygg, viðheldur og eykur beinþéttni.

Með hliðsjón af þessum áhættuþáttum og að teknu tilliti til lífstíðaráhættu á beinbrotum vegna beinþynningar, er mælt með að hefja raloxifen meðferð innan tíu ára frá tíðahvörfum til að fyrirbyggja beinþynningu kvenna, ef beinþéttni í hrygg er 1,0 til 2,5 staðalfrávikum undir meðaltali heilbrigðra ungra einstaklinga. Einnig er mælt með raloxifen meðferð fyrir konur með beinþynningu með beinþéttni í hrygg 2,5 staðalfrávikum undir meðaltali heilbrigðra ungra einstaklinga og/eða sögu um samfallsbrot í hrygg, án tillits til beinþéttni.

i) Nýgengi beinbrota. Í rannsókn á 7.705 konum eftir tíðahvörf, meðalaldur 66 ára og með beinþynningu eða beinþynningu með beinbrotum, dró raloxifen meðferð í 3 ár úr nýgengi samfallsbrota í hrygg um 47 % (RR 0,53, CI 0,35 til 0,79; $p < 0,001$) annars vegar og 31 % (RR 0,69, CI 0,56 til 0,86; $p < 0,001$) hins vegar. Til að fyrirbyggja eitt eða fleiri samfallsbrot í hrygg þarf að meðhöndla 45 konur með beinþynningu eða 15 konur með beinþynningu og með sögu um beinbrot með raloxifeni í 3 ár. Raloxifen meðferð í 4 ár dró úr nýgengi samfallsbrota í hrygg um 46 % (RR 0,54, CI 0,38 til 0,75) og 32 % (RR 0,68, CI 0,56 til 0,83) hjá sjúklingum með beinþynningu eða beinþynningu með beinbrotum. Á 4. árinu einu sér, dró raloxifen úr áhættu á nýju samfallsbroti í hrygg um 39 % (RR 0,61, CI 0,43 til 0,88). Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif á samfallsbrot utan hryggs. Frá 4. árinu til 8. ársins var sjúklingum leyft að nota samhliða bisfosfónöt, kalsítónín og flúoríð og allir sjúklingarnir í þessari rannsókn fengu viðbótar kalk og D-vítamín.

Annar endapunktur í RUTH rannsókninni var söfnun upplýsinga um heildartíðni klínískra brota. raloxifen lækkaði tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 35 % samanborið við lyfleysu (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Þessar niðurstöður gætu verið undir áhrifum truflandi þátta vegna mismunar á grunnlínu beinþéttni og samfallsbrota. Það var engin breyting milli meðferðarhópa á tíðni samfallsbrota utan hryggs. Samhliða notkun lyfja með virkni á bein var leyfð út allan rannsóknartímann.

ii) Beinþéttni (Bone Mineral Density, BMD): Áhrifin af raloxifen gefnu einu sinni á dag voru metin á tveggja ára tímabili eftir tíðahvörf hjá konum að 60 ára aldri, með eða án legs. Liðin voru 2-8 ár frá tíðahvörfum hjá þessum konum. Þrjár rannsóknir voru með samtals 1.764 konum eftir tíðahvörf sem fengu meðferð með raloxifen og viðbótarkalk eða lyfleysu og viðbótarkalk. Í einni af þessum rannsóknum höfðu konurnar áður gengist undir legnám. Raloxifen olli marktækri aukningu á beinþéttni í mjöðm og hrygg, sem og heildarkalkmagni samanborið við lyfleysu. Aukningin var almennt 2 % í beinþéttni samanborið við lyfleysu. Sambærileg aukning í beinþéttni sást í meðferðarrannsóknum sem fengu raloxifen í allt að 7 ár. Í rannsóknum á fyrirbyggjandi áhrifum raloxifens minnkaði eða jókst beinþéttni: Í hrygg minnkun hjá 37 % og aukning hjá 63 %; og í mjöðm minnkun hjá 29 % og aukning hjá 71 %.

iii) Kalkhvörf. Raloxifen og östrógen hafa svipuð áhrif á enduruppbyggingu beina og efnaskipti kalks. Raloxifen tengist minnkaðri beinrýrnun og að meðaltali jákvæðum áhrifum á kalkbúskap um 60 mg á dag aðallega vegna minna kalktaps með þvagi.

iv) Vefjafræði (histomorphometry; gæði beina). Í samanburðarrannsókn á raloxifen við östrógen voru bein frá sjúklingum sem fengu meðferð með báðum lyfjunum vefjafræðilega eðlileg, án einkenna um galla í steinefnaútfellingum, fléttuð bein eða bandvefsmyndun í beinmerg.

Raloxifen dregur úr beinrýrnun; þessi áhrif á bein koma fram í lækkuðum gildum beinvísa (bone turnover markers) í sermi og þvagi, minni beinrýrnun í rannsóknum sem byggja á geislavirku kalki, aukinni beinþéttni og lækkuðu nýgengi beinbrota.

b) Áhrif á fituefnahvörf og áhætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Klínískar rannsóknir sýndu að 60 mg daglegur skammtur af raloxifen olli marktækri lækkun á heildarkólesteróli (3 til 6 %), og LDL kólesteróls (4 til 10 %). Lækkunin var mest hjá konunum sem höfðu hæstu upphafsgildin. Breyting á HDL kólesteróli og þríglýseríðum var ekki marktæk. Lækkun á

fibrinogeni eftir 3 ára meðferð með raloxifen var 6,71 %. Í rannsókn á meðferð við beinþynningu, þurftu marktækt færri konur sem fengu raloxifen að hefja blóðfitulækkandi meðferð samanborið við lyfleysu.

Raloxifen meðferð í 8 ár hafði ekki marktæk áhrif á áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn á beinþynningu. Í RUTH rannsókninni hafði raloxifen ekki áhrif á tíðni hjartadrepis, bráðra kransæðaheilkenna sem leiddu til sjúkrahúslegu, heilablæðinga eða heildarfjölda dauðsfalla, þ.m.t. heildarfjölda dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma samanborið við lyfleysu (varðandi aukningu á áhættu á heilablæðingu sem leiðir til dauða sjá kafla 4.4).

Hlutfallsleg áhætta á segareki með raloxifen meðferð var 1,60 (CI 0,95 til 2,71) samanborið við lyfleysu og 1,0 (CI 0,3 til 6,2) samanborið við östrógen eða hormónauppbótarmeðferð. Áhættan á segareki var mest á fyrstu fjórum mánuðum meðferðar.

c) Áhrif á legslímhúð og grindarbotn

Í klínískum rannsóknum hafði raloxifen engin örvandi áhrif á legslímhúð kvenna eftir tíðahvörf. Samanborið við lyfleysu, var raloxifen ekki tengt við smáblæðingar, blæðingar eða ofvöxt í legslímhúð. Næstum 3.000 ómskoðanir um leggöng voru metnar hjá 831 konum í öllum skammtahópum. Þykkt legslímhúðar kvenna sem fengu raloxifen meðferð var undantekningarlaust ógreinanleg frá þeim sem fengu lyfleysu. Eftir 3 ára meðferð, mældist að minnsta kosti 5 mm aukning á þykkt legslímhúðar hjá 1,9 % af 211 konum sem fengu 60 mg/dag af raloxifeni, samanborið við 1,8 % hjá þeim 219 konum sem fengu lyfleysu. Mælingin fór fram með ómskoðun um leggöng. Enginn munur var á milli raloxifen- og lyfleysuhópa með tilliti til nýgengis blæðinga frá legi.

Vefjasýni frá legslímhúð tekin eftir sex mánaða meðferð með 60 mg af raloxifeni á dag sýndu engin einkenni um ofvöxt legslímhúðar hjá öllum sjúklingum. Auk þess, var gerð rannsókn með 2,5x ráðlögðum daglegum skammti af raloxifen, þar fundust engin merki um ofvöxt í legslímhúð né stækkun legs.

Í rannsókn á meðferð við beinþynningu var þykkt legslímhúðar mæld árlega í hluta af rannsóknarhópnum (1.644 sjúklingar) í 4 ár. Þykkt legslímhúðar hjá konum sem fengu raloxifen í 4 ár var óbreytt borið saman við upphaf meðferðar. Enginn munur var á milli raloxifen- og lyfleysuhópa með tilliti til nýgengis blæðinga frá legi (smáblæðingar) eða útferðar. Skurðaðgerð vegna legsígs var sjaldgæfari hjá konum sem fengu raloxifen meðferð, en hjá konunum sem fengu lyfleysu. Upplýsingar um öryggi eftir 3 ára meðferð benda til að raloxifen meðferð auki ekki slökun í grindarbotni og fjölgi ekki skurðaðgerðum á grindarbotni.

Raloxifen jók ekki áhættu á krabbameini í legslímhúð eða eggjastokkum eftir 4 ár. Eftir 4 ára meðferð með raloxifeni hjá konum eftir tíðahvörf var lýst góðkynja sepum í legslímhúð hjá 0,9 % samanborið við 0,3 % með lyfleysu.

d) Áhrif á brjóstavef

Raloxifen hefur engin örvandi áhrif á vefi í brjóstum. Í heild sýndu allar rannsóknir þar sem lyfleysa var notuð til viðmiðunar að raloxifen var ógreinanlegt frá lyfleysu með tilliti til tíðni og hve alvarlegar aukaverkanir frá brjóstum voru (engin brjóstastækkun, brjóstaspenna eða brjóstaverkir).

Niðurstöður eftir 4 ára meðferð í beinþynningar rannsókninni (þátttakendur 7.705 sjúklingar) sýna að raloxifen meðferð dró úr áhættu á öllum tegundum brjóstakrabbameins um 62 % (RR 0,38; CI 0,21 til 0,69) samanborið við lyfleysu, áhættu á ífarandi brjóstakrabbameini um 71 % (RR 0,29, CI 0,13 til 0,58) og áhættu á ífarandi östrógenviðtaka jákvæðu brjóstakrabbameini um 79 % (RR 0,21, CI 0,07 til 0,50). Raloxifen hefur engin áhrif á áhættu á östrógenviðtaka neikvæðu brjóstakrabbameini. Þessar niðurstöður styðja ályktunina að raloxifen hafi enga örvandi östrógenverkun á vefi í brjóstum.

e) Áhrif á skilvitlega virkni

Ekki hafa sést neinar aukaverkanir á skilvitlega virkni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Raloxifen frásogast hratt eftir inntöku. Um 60 % af skammtinum frásogast. Mjög mikil glúkúrónsýrusamtenging á sér stað strax. Nýting raloxifens er 2 %. Tíminn sem það tekur að ná jafnvægi í plasma er háður umbrotum og lifrar-þarma hringrás raloxifens og glúkúrón umbrotsefna þess.

Dreifing

Raloxifen dreifist um allan líkamann. Dreifirúmmálið er ekki skammtaháð. Raloxifen er mikið bundið plasmapróteinum (98-99 %).

Umbrot

Raloxifen er mikið umbrotið við fyrstu umferð um lifur í glúkúrónsýru samtengd umbrotsefni: raloxifen-4'-glúkúróníð, raloxifen-6-glúkúróníð, og raloxifen-6,4'-díglúkúróníð. Engin önnur umbrotsefni hafa fundist. Raloxifen nemur minna en 1 % af samanlagðri þéttni raloxifens og glúkúróníð umbrotsefna þess. Þéttni raloxifens er viðhaldið af lifrar-þarma hringrás, helmingunartími í plasma er að meðaltali 27,7 klukkustundir.

Niðurstöður eftir inntöku á einum skammti af raloxifeni benda til skammtaháðra lyfjahvarfa. Stækkun skammta af raloxifeni leiðir til lítið eitt minni en hlutfallslegrar aukningar á flatarmálinu undir blóðþéttiferli (AUC).

Brotthvarf

Meirihluti raloxifenskammtsins og glúkúróníðumbrotsefnanna er skilið út innan 5 daga og finnst aðallega í hægðum og minna en 6 % er skilið út með þvagi.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi - Minna en 6 % af heildarskammti er skilið út með þvagi. Í hóprannsókn á lyfjahvörfum, olli 47 % lækkun á kreatínín klerans (leiðréttum fyrir líkamsþyngd), 17 % lækkun á raloxifen klerans og 15 % lækkun á klerans raloxifen umbrotsefna.

Skert lifrarstarfsemi - Lyfjahvörf raloxifens eftir einn skammt af raloxifeni hjá sjúklingum með skorpulifur og vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gráða A) hafa verið borin saman við heilbrigða einstaklinga. Raloxifen plasmabéttni var um 2,5-sinnnum hærri en í samanburðarhópnum og hafði fylgni við þéttni bílirúbíns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum í rottum, kom fram aukning á æxlum í eggjastokkum af kornafrumu/hulu uppruna í kvendýrum á háum skömmtum (279 mg/kg/dag). Þéttni raloxifens í plasma (AUC) í þessum hóp var um 400 sinnum hærri en hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 60 mg skammt. Í 21 mánaðar rannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum í músum, var aukning á nýgengi millifrumuæxlis í eistum og kirtilæxlis í blöðruhálskirtli og kirtlakrabbameins í karldýrum sem fengu 41 eða 210 mg/kg og leiomyoblastoma í blöðruhálskirtli karldýra sem fegu 210 mg/kg. Í kvenkyns músum, var aukning á nýgengi æxla í eggjastokkum hjá dýrum sem fengu 9 til 242 mg/kg (0,3 til 32 sinnum AUC hjá konum) þar með talin góð- og illkynja æxli í eggjastokkum af kornafrumu/hulu uppruna og góðkynja æxli af þekjufrumuuppruna. Kvenkyns nagdýr í þessum rannsóknum fengu meðferð á frjósemisskeiði, þegar eggjastokkar þeirra voru virkir og mjög næmir fyrir hormónaörvun. Í samanburði við næmu eggjastokkana í þessu nagdýramódeli, eru eggjastokkar kvenna eftir tíðahvörf hlutfallslega ónæmir fyrir kynhormónum. Raloxifen olli ekki eitúráhrifum á gen í neinni af þeim fjölmörgu rannsóknum sem gerðar hafa verið.

Áhrif raloxifens á æxlunarfæri, vöxt og þroska í dýrum voru í samræmi við þekkta lyfjafræðilega eiginleika raloxifens. Við skammta á bilinu 0,1 til 10 mg/kg/dag í kvenkyns rottum, olli raloxifen truflun á östrógenhringjum hjá kvenkyns rottum á meðan á meðferð stóð, en seinkaði ekki þungun eftir mök við stöðvun meðferðar og olli eingöngu lítilsháttar fækkun á fjölda afkvæma, lengdri meðgöngu og breytti tímasetningum atburða í þroska nýbura. Ef gjöf fór fram á þeim tíma sem frjóvgað egg tók sér bólfestu, seinkaði og truflaði raloxifen bólfestu fóstursins sem leiddi til lengri þungunar, færri afkvæma, en hafði ekki áhrif á þroska afkvæma uns þau voru vanin undan. Rannsóknir á fóstursköðum fóru fram í kanínum og rottum. Í kanínum kom fram fósturlát og lág tíðni sleglaskiptargalla ($\geq 0,1$ mg/kg) og vatnshöfuð (≥ 10 mg/kg). Í rottum kom fram seinkun fósturþroska, bylgjur í rifbeinum og holumyndun í nýrum (≥ 1 mg/kg)

Raloxifen er virkt andöstrógen í legi hjá rottum og kom í veg fyrir vöxt östrógenháðra mjólkurkirtilsæxla í rottum og músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Forhleypt sterkja (maís)
Magnesiumsterat
Povidon (K30)
Vatnsfrí kísilkvoða
Kísilrunninn, örkristallaður sellulósi,

Töfluhúð:

Pólydextrósi (E1200)
Títan díoxíð (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 4000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar PVC/PVdC – álþynnur. Þynnupakkningarnar innihalda 14, 28 eða 84 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/627/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29.4.2010
Dagsetning fyrstu endurnýjunar markaðsleyfis: 06 febrúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIDANDI/FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U) ÁBYRGUR/ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skil samantekta um öryggi lyfsins skulu fylgja skilaáætlun frumlyfsins

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**
Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Kassi

1. HEITI LYFS

Raloxifene Teva 60 mg filmuhúðaðar töflur
Raloxifen hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af raloxifen hýdróklóríði, sem samsvarar 56 mg af raloxifen fríum basa.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar í heilu lagi.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/627/001 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/627/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/627/003 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Raloxifene Teva 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Raloxifene Teva 60 mg filmhúðaðar töflur
raloxifen hýdróklóríð

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Raloxifene Teva 60 mg filmuhúðaðar töflur raloxifen hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Á ekki við.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er Raloxifene Teva og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Raloxifene Teva
3. Hvernig á að nota Raloxifene Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Raloxifene Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Hvað er Raloxifene Teva og við hverju er það notað

Raloxifene Teva er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf. Raloxifene Teva dregur úr áhættu á samfallsbrotum í hrygg kvenna með beinþynningu eftir tíðahvörf. Ekki hefur verið sýnt fram á að lyfið dragi úr áhættu á mjaðmarbrotum.

Svona virkar Raloxifene Teva

Raloxifene Teva tilheyrir flokki lyfja, sem eru ekki hormón, og nefnist sértækur östrógenviðtaka mótari (Selective Estrogen Receptor Modulator). Við tíðahvörf minnkar magn kvenhormónsins östrógens hjá konum. Raloxifene Teva líkir eftir sumum af áhrifum östrógens eftir tíðahvörfin.

Beinþynning er sjúkdómur sem veldur því að beinin verða þunn og brothætt - þessi sjúkdómur er sérstaklega algengur hjá konum eftir tíðahvörf. Þrátt fyrir að vera einkennalaus í byrjun, veldur beinþynning auknum líkum á beinbrotum, sérstaklega í hrygg, mjöðmum og úlnliðum og getur valdið bakverkjum, lækkun á líkamshæð og bognu baki.

2. Áður en byrjað er að nota Raloxifene Teva Ekki má taka Raloxifene Teva

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir raloxifen eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú getur ennþá orðið þunguð, Raloxifene Teva getur skaðað ófætt barn þitt.
- Ef þú færð meðferð eða hefur fengið meðferð við blóðtöppum (blóðtappar í stórum bláæðum, segarek í lungum, blóðtappar í sjónhimnubláæð).
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm (dæmi um lifrarsjúkdóm eru skorpulifur, væg skert lifrarstarfsemi, eða gallteppa).
- Ef þú hefur óútskýrðar blæðingar úr leggöngum. Slíkt þarf lækinn að rannsaka.
- Ef þú ert með krabbamein í legi, þar sem ónóg reynsla er af notkun Raloxifene Teva hjá konum með þennan sjúkdóm.
- Ef þú ert með alvarlega nýrnakvilla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn áður en þú notar Raloxifene Teva:

.

- Ef þú getur ekki stundað eðlilega hreyfingu um tíma. Dæmi um slíkt eru ef þú er bundin við hjólastól, þarft að leggjast inn á sjúkrahús og vera rúmliggjandi til að jafna þig eftir skurðaðgerð eða óvæntan sjúkdóm.
- Ef þú ert á östrógen meðferð til inntöku.
- Ef þú ert með brjóstakrabbamein, því ekki er nægjanleg reynsla af notkun Raloxifene Teva hjá konum með sjúkdóminn.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið blóðæðasjúkdóm í heila (t.d. heilablæðingu) eða ef lækinn þinn hefur sagt þér að þú sért í aukinni hættu á því að fá hann.
- Ef þú stríðir við kvilla í lifur, því ekki er nægjanleg reynsla hjá fólki með lifrarkvilla. Ef þú hefur lifrarkvilla og lækinn þinn ráðleggur samt meðferð kanntu að þurfa að gangast undir blóðrannsóknir meðan á meðferð stendur.

Það er ólíklegt að Raloxifene Teva valdi blæðingum úr leggöngum. Því eru allar blæðingar úr leggöngum á meðan þú tekur Raloxifene Teva óvæntar. Þú ættir því að láta lækni rannsaka þær.

Raloxifene Teva hefur ekki áhrif á einkenni tíðahvarfa, svo sem hitakóf.

Raloxifene Teva lækkar heildarkólesteról og LDL („vonda“) kólesteról. Venjulega sjást engar breytingar á þriglýseríðum eða HDL („góða“) kólesteróli. Hins vegar, ef þú hefur áður tekið östrógen og fengið verulega hækkun á þriglýseríðum, skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar að taka Raloxifene Teva.

Notkun annarra lyfja samhliða Raloxifene Teva

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú tekur digitalislyf vegna hjartasjúkdóms eða blóðþynningarlyf eins og warfarín til að þynna blóðið, getur verið að lækinn þurfi að breyta skammti þessara lyfja.

Segðu læknum frá því ef þú ert að taka kólestýramín sem er lyf, aðallega notað til að lækka blóðfitu.

Meðganga og brjóstagið

Raloxifene Teva er eingöngu ætlað til notkunar fyrir konur eftir tíðahvörf og má aldrei taka af konum sem gætu ennþá eignast barn. Raloxifene Teva getur skaðað ófætt barn þitt.

Þú mátt ekki taka Raloxifene Teva, ef þú ert með barn á brjósti þar sem lyfið er hugsanlega skilið út í móðurmjólk.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

.

Akstur og notkun véla

Raloxifene Teva hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla.

3. Hvernig á að nota Raloxifene Teva

Taktu lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagði skammturinn er ein tafla á dag. Ekki skiptir máli hvenær dagsins þú tekur töfluna, en ef þú tekur töfluna ávallt á sama tíma hvern dag hjálpar það þér að muna eftir að taka lyfið. Þú mátt taka lyfið með eða án matar.

Töflurnar eru til inntöku.

Gleypu töfluna heila. Þú mátt gleypa töfluna með vatni.

Læknirinn segir þér hversu lengi þú átt að halda áfram að taka Raloxifene Teva. Læknirinn ráðleggur þér hugsanlega að taka viðbótarkalk og D-vítamín.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af Raloxifene Teva

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því. Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um gætir þú fengið sinadrætti í fætur og svima.

Ef gleymist að taka Raloxifene Teva

Taktu þá töflu strax og þú manst eftir því og haltu svo áfram eins og áður.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Raloxifene Teva

Þú skalt fyrst tala við lækinn þinn.

Það er mikilvægt að þú haldir áfram að taka Raloxifene Teva svo lengi sem læknirinn þinn skrifar upp á lyfið.

Raloxifene Teva getur einungis meðhöndlað eða komið í veg fyrir beinþynningu ef þú heldur áfram að taka töflurnar.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir sem hafa sést með Raloxifene Teva hafa verið vægar.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hitakóf (æðaútvíkkun)
- Flensueinkenni
- Einkenni frá meltingarvegi svo sem ógleði, uppköst, kviðverkir og meltingartruflanir
- Blóðþrýstingshækkun

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur þar með talið mígreni
- Sinadrættir í fótum
- Bjúgur á höndum, fótum og fótleggjum (bjúgur á útlimum)
- Gallsteinar
- Útbrot
- Væg einkenni frá brjóstum svo sem verkur, brjóstastækkun og brjóstaspenna

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Aukin áhætta á blóðtöppum í fótum (blóðtappar í djúpum bláæðum)
- Aukin áhætta á blóðtöppum í lungum (blóðrekstífla í lungum)
- Aukin áhætta á blóðtöppum í augum (blóðtappar í augnæðum)
- Roði og verkir í húð umhverfis æð (grunnlæg bláæðabólga)
- Segarek í slagæðum (t.d. heilablóðfall, einnig aukin hætta á að deyja af völdum heilablóðfalls)
- Fækkun á fjölda blóðflagna í blóði

Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur orðið hækkun á lifrarensímum í blóði á meðferðartíma með Raloxifene Teva.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#) *. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig á að geyma Raloxifene Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C til varnar gegn raka

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Raloxifene Teva

- Virka innihaldsefnið er raloxifenhýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg raloxifenhýdróklóríð, sem jafngildir 56 mg af raloxifeni.
- Önnur innihaldsefni Raloxifene Teva taflna eru:
Töflukjarni: Forhleypt sterkja (maís), magnesíumsterat, povidon (K30), vatnsfrí kísilkvoða, kísilrunninn, örkristallaður sellulósi.
Töfluhúð: Pólydextrósi (E1200), títan díoxíð (E171), hyprómellósi (E464), macrogol 4000

Útlit Raloxifene Teva og pakkningastærð

Filmuhúðaðar töflurnar eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og með áletrunina „60” þrykkta á aðra hliðina og „N“ á hina hliðina.

Raloxifene Teva 60 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 14, 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Framleiðendur
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungverjaland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Holland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa í þínu landi:

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.