

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raloxifeen Teva 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifeenhydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifeenvrije base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot nagenoeg witte, filmomhulde ovaalvormige tabletten met de inscriptie “60” aan één kant en “N” aan de andere kant van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Raloxifeen is geïndiceerd voor de behandeling en preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Het is aangetoond dat Raloxifeen Teva 60 mg de incidentie van osteoporosegerelateerde vertebrale fractures significant reduceert, maar niet van heupfracturen.

Wanneer men voor postmenopauzale vrouwen een keuze moet maken tussen raloxifeen of andere therapieën, inclusief oestrogenen, dienen op individuele basis menopauzale symptomen, effecten op de baarmoeder en het borstweefsel, en cardiovasculaire risico's en voordelen in overweging te worden genomen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is dagelijks één tablet. Gezien de aard van het ziekteproces is raloxifeen bestemd voor langdurig gebruik.

In het algemeen worden calcium- en vitamine-D-supplementen aangeraden bij vrouwen met een lage voedselinname.

Ouderen

Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Raloxifeen dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie dient raloxifeen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Raloxifeen dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten:

Raloxifeen mag niet worden gebruikt bij kinderen van eender welke leeftijd. Er is geen relevante toepassing van Raloxifeen bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De tablet kan ieder moment van de dag worden ingenomen onafhankelijk van de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Mag niet worden gegeven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Actieve of anamnestiche veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (VTE), waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis.

Leverinsufficiëntie inclusief cholestasis.

Ernstige nierinsufficiëntie.

Onverklaarde baarmoederlijke bloedingen.

Raloxifeen mag niet worden gebruikt door patiënten met klachten of verschijnselen van endometriumkanker omdat de veiligheid bij deze patiënten onvoldoende is bestudeerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Raloxifeen is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen dat vergelijkbaar is met het gemelde risico dat geassocieerd is met het huidige gebruik van hormoonsubstitutie therapie. De baten/risico-verhouding dient overwogen te worden bij patiënten met een risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen van welke etiologie dan ook. Raloxifeen dient stopgezet te worden in geval van ziekte of een situatie die leidt tot een langere periode van immobilisatie. Stopzetting dient zo spoedig mogelijk te gebeuren in geval van die ziekte, of vanaf 3 dagen voordat de immobilisatie optreedt. Behandeling dient niet opnieuw begonnen te worden totdat de veroorzakende situatie voorbij is en de patiënt volledig mobiel is.

In onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met gedocumenteerde coronaire hartaandoeningen of met een verhoogd risico op coronaire aandoeningen, had raloxifeen geen effect op het optreden van een hartinfarct, een gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, de algehele mortaliteit, met inbegrip van algehele cardiovasculaire mortaliteit, of een beroerte in vergelijking tot placebo. Er was echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte bij vrouwen die raloxifeen kregen voorgeschreven. Het optreden van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo versus 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifeen. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer raloxifeen wordt voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of andere kenmerkende risicofactoren voor een beroerte, zoals een transient ischemic attack (TIA) of atriumfibrillatie.

Er is geen bewijs van endometriumproliferatie. Elke bloeding van de uterus tijdens de behandeling met raloxifeen is onverwacht en dient volledig onderzocht te worden door een specialist. De twee meest frequente diagnoses die geassocieerd waren met bloedingen van de uterus tijdens het gebruik van raloxifeen waren atrofie van het endometrium en benigne endometriumpoliepen. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar een raloxifeenbehandeling ontvingen, werden benigne endometriumpoliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

Raloxifeen wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Eenmalige doses raloxifeen toegediend aan patiënten met cirrose en lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) resulteerde in plasmaspiegels van raloxifeen die ongeveer 2,5 maal die van de controlepersonen waren. Deze

toename was evenredig met de totale bilirubineconcentraties. Totdat de veiligheid en effectiviteit nader zijn bepaald bij patiënten met leverinsufficiëntie, wordt het gebruik van raloxifeen in deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen. Het totaal serumbilirubine, gamma-glutamyl-transferase, alkalische fosfatase, ALT en AST dienen nauwkeurig te worden gemonitord gedurende de behandeling indien er verhoogde waarden worden waargenomen.

Beperkte klinische gegevens wijzen erop dat raloxifeen bij patiënten met een voorgeschiedenis van oraal oestrogeengeïnduceerde hypertriglyceridemie ($> 5,6$ mmol/l) geassocieerd kan zijn met een opvallende toename in serumtriglyceriden. Bij patiënten met deze medische voorgeschiedenis dienen de serumtriglyceriden te worden gemonitord gedurende het gebruik van raloxifeen.

De veiligheid van raloxifeen bij patiënten met borstkanker is niet voldoende bestudeerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van raloxifeen met andere middelen ter behandeling van een vroeg of gevorderd stadium van borstkanker. Daarom mag raloxifeen alleen worden gebruikt ter preventie of behandeling van osteoporose nadat de behandeling van borstkanker, inclusief adjuvante therapie, is afgerond.

Aangezien de veiligheidsgegevens beperkt zijn omtrent gelijktijdige toediening van raloxifeen met systemische oestrogenen, wordt dit niet aanbevolen.

Raloxifeen is niet effectief in het reduceren van vasodilatatie (opvliegers), of andere symptomen van de menopauze die geassocieerd zijn met oestrogeendeficiëntie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van hetzij calciumcarbonaat of aluminium- en magnesiumhydroxidebevattende antacida heeft geen invloed op de systemische beschikbaarheid van raloxifeen.

Gelijktijdige toediening van raloxifeen en warfarine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van beide stoffen. Er zijn echter geringe dalingen in de protrombinetijd waargenomen, en indien raloxifeen gelijktijdig met warfarine of andere coumarinederivaten wordt gegeven, dient de protrombinetijd gemonitord te worden. Bij patiënten die reeds antistollingstherapie met coumarine krijgen, kunnen effecten op de protrombinetijd zich gedurende enige weken na aanvang van de therapie met raloxifeen ontwikkelen.

Raloxifeen heeft geen invloed op de farmacokinetiek van methylprednisolon toegediend als enkelvoudige dosis.

Raloxifeen heeft geen effect op de AUC in 'steady state' van digoxine. De C_{max} van digoxine nam met niet meer dan 5 % toe.

De invloed van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen op de raloxifeenplasma'spiegels werd onderzocht in de preventie- en behandlingsstudies. Tot de geneesmiddelen die vaak tegelijkertijd werden toegediend behoorden: paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen en naproxen), orale antibiotica, H₁-antagonisten, H₂-antagonisten, en benzodiazepines. Er werden geen klinisch relevante effecten gevonden van combinatie met deze stoffen op de raloxifeenplasma'spiegels.

Indien het noodzakelijk was om atrofische vaginale symptomen te behandelen was het gelijktijdig gebruik met vaginale oestrogeenpreparaten toegestaan in het klinisch onderzoeksprogramma. Ten opzichte van placebo was er geen toename in het gebruik bij met raloxifeen behandelde patiënten.

In vitro vertoonde raloxifeen geen interactie met de binding van warfarine, fenytoïne of tamoxifen.

Raloxifeen dient niet gelijktijdig te worden toegediend met cholestyramine (of andere anionuitwisselende harssoorten), dat de absorptie en enterohepatische kringloop van raloxifeen significant verlaagt.

De piekconcentraties van raloxifeen worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met ampicilline. Echter, omdat de totale mate van absorptie en de eliminatiesnelheid van raloxifeen niet worden beïnvloed, kan raloxifeen gelijktijdig worden toegediend met ampicilline.

Raloxifeen geeft een geringe verhoging van hormoonbindende globulineconcentraties, waaronder geslachtshormoonbindend globuline (SHBG), thyroxinebindend globuline (TBG), en corticosteroïdbindende globuline (CBG), met bijbehorende toenames van de totale hormoonconcentraties. Deze veranderingen hebben geen invloed op de concentraties vrije hormonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Raloxifeen is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen.

Raloxifeen mag niet gebruikt worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Raloxifeen kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Indien dit geneesmiddel per ongeluk wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van het geneesmiddel, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het mogelijke gevaar voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of raloxifeen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Klinische toepassing kan daarom niet worden aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Raloxifeen kan de ontwikkeling van de baby beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Raloxifeen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De klinisch belangrijkste bijwerkingen die bij met Raloxifeen behandelde postmenopauzale vrouwen werden gemeld, waren veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (zie rubriek 4.4), die bij minder dan 1% van de behandelde patiënten optraden.

b. Samenvatting van de bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen en frequenties weer die waargenomen werden tijdens behandelings- en preventiestudies bij meer dan 13.000 postmenopauzale vrouwen samen met de bijwerkingen die werden gemeld nadat het product in de handel was gebracht. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 6 tot 60 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen gaven gewoonlijk geen reden om de therapie te stoppen.

De frequentie van de meldingen nadat het product in de handel was gebracht, werd berekend op basis van placebogecontroleerd klinisch onderzoek (met in totaal 15.234 patiënten, van wie 7601 raloxifeen 60 mg en 7633 placebo kregen) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, of gediagnosticeerde coronaire hartziekte (CHZ) of een verhoogd risico op CHZ, zonder dat deze werden vergeleken met de frequentie van bijwerkingen in de placebogroepen.

Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enige bijwerkingen in de preventiepopulatie trad op bij 10,7 % van de 581 met raloxifeen behandelde patiënten, en bij 11,1 % van de 584 met placebo behandelde patiënten. Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enige klinische bijwerking in de

behandelingspopulatie trad op bij 12,8 % van de 2557 met raloxifeen behandelde patiënten en bij 11,1 % van de 2576 met placebo behandelde patiënten.

De volgende indeling is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
<i>Soms:</i> Trombocytopenie ^a
Zenuwstelselaandoeningen
<i>Vaak:</i> Hoofdpijn, inclusief migraine ^a
<i>Soms:</i> Fatale beroertes
Bloedvataandoeningen
<i>Zeer vaak:</i> Vasodilatatie (opvliegers)
<i>Soms:</i> Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, trombose in de vena retinalis, oppervlakkige tromboflebitis van de
venen, arteriële trombo-embolische reacties ^a
Maagdarmstelselaandoeningen
<i>Zeer vaak:</i> Gastro-intestinale symptomen ^a zoals misselijkheid, braken, abdominale pijn en dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen
<i>Vaak:</i> Huiduitslag ^a
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
<i>Vaak:</i> Beenkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
<i>Vaak:</i> Milde symptomen aan de borsten ^a zoals pijn aan de borsten, vergroting van de borsten en gevoelige borsten.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
<i>Zeer vaak:</i> Griepachtige verschijnselen
<i>Vaak:</i> Perifeer oedeem
Onderzoeken
<i>Zeer vaak:</i> Toegenomen bloeddruk ^a

^a Term(en) geïnccludeerd op basis van postmarketingervaring.

c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Vergeleken met placebobebehandelde patiënten werd er een matige verhoging van de incidentie van vasodilatatie (opvliegers) gezien bij raloxifeenpatiënten (klinisch onderzoek naar de preventie van osteoporose, 2 tot 8 jaar postmenopauzaal, 24,3 % voor raloxifeen en 18,2 % voor placebo; klinisch onderzoek naar de behandeling van osteoporose, gemiddelde leeftijd 66, 10,6 % voor raloxifeen en 7,1 % voor placebo). Deze bijwerking was het meest frequent in de eerste 6 maanden van de behandeling, en trad zelden *de novo* op na die tijd.

In een studie met 10.101 postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen (RUTH), was het voorkomen van vasodilatatie (opvliegers) 7,8 % in de groep patiënten behandeld met raloxifeen en 4,7 % in de groep patiënten behandeld met placebo.

In alle placebogecontroleerde klinische studies met raloxifeen bij osteoporose traden veneuze trombo-embolische gebeurtenissen op, waaronder diepveneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis, met een frequentie van ongeveer 0,8 % of 3,22 gevallen per 1000 patiëntenjaren. Ten opzichte van placebo werd een relatief risico van 1,60 (CI 0,95, 2,71) gezien bij met raloxifeen behandelde patiënten. Het risico van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst

gedurende de eerste vier maanden van de behandeling. Oppervlakkige tromboflebitis van de venen trad op met een frequentie van minder dan 1 %.

In de RUTH studie kwamen veneuze trombo-embolische incidenten voor met een frequentie van ongeveer 2,0 % of 3,88 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de raloxifeengroep en 1,4 % of 2,70 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de placebogroep. De hazard ratio (HR) voor alle VTE incidenten in de RUTH studie was 1,44, (1,06 – 1,95). Oppervlakkige veneuze tromboflebitis kwam voor met een frequentie van 1 % in de raloxifeengroep en 0,6 % in de placebogroep.

In de RUTH-studie had raloxifeen geen invloed op de incidentie van beroerte in vergelijking met placebo. Er was echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte bij vrouwen die waren toegewezen aan raloxifeen. De incidentie van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifeen versus 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo (zie rubriek 4.4). Gedurende een gemiddelde opvolgperiode van 5,6 jaar stierven 59 (1,2%) van de met raloxifeen behandelde vrouwen aan een beroerte in vergelijking met 39 (0,8%) van de met placebo behandelde vrouwen.

Een andere geconstateerde bijwerking was beenkrampen (5,5 % voor raloxifeen en 1,9 % voor placebo in de preventiepopulatie en 9,2 % voor raloxifeen en 6,0 % voor placebo in de behandelingspopulatie). In de RUTH studie werden beenkrampen gezien bij 12,1 % van de met raloxifeen behandelde patiënten en bij 8,3 % van de met placebo behandelde patiënten.

Griepachtige verschijnselen werden gerapporteerd bij 16,2 % van de met raloxifeen behandelde patiënten en bij 14,0 % van de met placebo behandelde patiënten.

Een andere verandering werd gezien, die niet statistisch significant ($p > 0,05$) was, maar die een significante dosistrend liet zien. Dit betrof perifeer oedeem, dat in de preventiepopulatie optrad met een incidentie van 3,1 % voor raloxifeen en 1,9 % voor placebo en bij de behandelingspopulatie optrad met een incidentie van 7,1 % voor raloxifeen en 6,1 % voor placebo.

In de RUTH studie kwam perifeer oedeem voor bij 14,1 % van de met raloxifeen behandelde patiënten en bij 11,7 % van de met placebo behandelde patiënten, wat statistisch significant was. Een lichte afname (6 - 10 %) van de bloedplaatjestelling is gerapporteerd gedurende de behandeling met raloxifeen in placebogecontroleerde klinische trials met raloxifeen bij osteoporose.

Zeldzame gevallen van matige toenames in AST en/of ALT zijn gemeld waarbij een oorzakelijk verband met raloxifeen niet kon worden uitgesloten. Eenzelfde frequentie in toenames werd gemeld bij patiënten die met een placebo werden behandeld.

In een studie (RUTH) met postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen, kwam een additionele bijwerking van galstenen voor bij 3,3 % van de patiënten behandeld met raloxifeen en bij 2,6 % van de patiënten behandeld met placebo. De frequentie van galblaasverwijderingen voor raloxifeen (2,3 %) was niet statistisch significant verschillend van placebo (2,0 %).

Raloxifeen ($n = 317$) werd in sommige klinische studies vergeleken met continu toegediende, gecombineerde ($n = 110$) hormoonsubstitutie therapie (HST) of cyclisch toegediende HST ($n = 205$). De incidentie van borstklachten en uteriene bloedingen was bij met raloxifeen behandelde vrouwen significant lager dan bij beide andere vormen van HST behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In sommige klinische onderzoeken werden dagelijkse doses van 600 mg gegeven gedurende 8 weken en 120 mg gedurende 3 jaar. Geen gevallen van raloxifeenoverdosering zijn gemeld gedurende klinische studies.

Bij volwassenen zijn symptomen van beenkrampen en duizeligheid gemeld bij patiënten die meer dan 120 mg als enkele dosis hadden ingenomen.

Bij toevallige overdosering bij kinderen jonger dan 2 jaar was de maximaal gemelde dosis 180 mg. Bij kinderen waren de symptomen van toevallige overdosering: ataxie, duizeligheid, overgeven, uitslag, diarree, tremor en blozen, en verhoging van de alkalinefosfatase.

De hoogste overdosering was bijna 1,5 gram. Er zijn geen dodelijke ongelukken gemeld geassocieerd met overdosering.

Er is geen specifiek antidotum voor raloxifeenhydrochloride.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve oestrogeen receptor modulator. ATC code is G03XC01.

Werkingsmechanismen en farmacodynamisch effecten

Als selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM) bezit raloxifeen selectieve agonistische of antagonistische activiteiten op oestrogeengevoelige weefsels. Het werkt als een agonist op het bot en partieel op het cholesterolmetabolisme (afname in totaal- en LDL-cholesterol), maar niet in de hypothalamus of in de baarmoeder of op het borstweefsel.

De biologische functies van raloxifeen worden, net als die van oestrogenen, uitgeoefend via binding met hoge affiniteit aan de oestrogeenreceptor en via regulering van de genexpressie. Deze binding resulteert in een differentiële expressie van meervoudige oestrogeengereguleerde genen in verschillende weefsels. Recente gegevens veronderstellen dat de oestrogeenreceptor de genexpressie via ten minste twee verschillende routes kan reguleren, die ligand- of weefsel- en/of genspecifiek zijn.

a) Effecten op het skelet

De afname van de hoeveelheid oestrogeen die optreedt tijdens de menopauze, leidt tot een aanzienlijke toename van de botresorptie, het verlies van botmassa en het risico op fracturen. Het botverlies treedt met name snel op in de eerste 10 jaar na de menopauze wanneer de compensatoire toename in botvorming onvoldoende is om het verlies door resorptie bij te houden. Andere risicofactoren die kunnen leiden tot de ontwikkeling van osteoporose omvatten: vroege menopauze; osteopenie (ten minste 1 SD onder de piek botmassa); slank postuur; Kaukasische of Aziatische etnische oorsprong; en een familiegeschiedenis van osteoporose. Substitutie therapieën maken gewoonlijk de excessieve botresorptie ongedaan. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose reduceert raloxifeen de incidentie van vertebrale fracturen, behoudt het de botmassa en verhoogt het de botmineraaldichtheid (BMD).

Op basis van deze risicofactoren is preventie van osteoporose met raloxifeen geïndiceerd voor vrouwen die niet langer dan tien jaar postmenopauzaal zijn, met een BMD van de wervelkolom tussen 1,0 en 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van een gezonde jonge populatie, rekening houdend met hun hoge levenslange risico voor osteoporotische fracturen. Zo is raloxifeen ook geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose of bestaande osteoporose bij vrouwen met een BMD van de wervelkolom van 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van gezonde jonge populatie en/of met vertebrale fracturen, ongeacht de BMD.

i) Incidentie van fracturen. In een studie waaraan 7.705 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur deelnamen, bleek na 3 jaar dat behandeling met raloxifeen de incidentie van wervelfracturen met respectievelijk 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$) en 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$) was gereduceerd. 45 vrouwen met osteoporose of 15 vrouwen met osteoporose met een bestaande fractuur zouden gedurende 3 jaar met raloxifeen behandeld moeten worden om één of meer wervelfracturen te voorkomen. Behandeling met raloxifeen gedurende 4 jaar reduceerde de incidentie van vertebrale fracturen met respectievelijk 46 % (RR 0,54 CI 0,38, 0,75) en 32 % (RR 0,68 CI 0,56, 0,83) bij patiënten met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur. In het vierde jaar alleen reduceerde raloxifeen het risico op nieuwe vertebrale fracturen met 39 % (RR 0,61, CI 0,43-0,88). Een effect op niet vertebrale fracturen is nog niet aangetoond. Vanaf het vierde tot het achtste jaar werd bij patiënten gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten, calcitonine en fluoriden toegestaan en alle patiënten in deze studie kregen calcium- en vitamine D-suppletie.

In de RUTH studie werden alle klinische fracturen verzameld als een secundair eindpunt. Raloxifeen verminderde de incidentie van klinische wervelfracturen met 35 % vergeleken met placebo (HR 0,65, CI 0,47, 0,89). Deze resultaten zijn mogelijk verward door baseline verschillen in BMD en wervelfracturen. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van nieuwe niet-vertebrale fracturen. Tijdens de hele duur van de studie was gelijktijdig gebruik van andere bot-actieve medicatie toegestaan.

ii) Botmineraaldichtheid (BMD): De werkzaamheid van raloxifeen eenmaal daags bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd tot 60 jaar met of zonder baarmoeder werd vastgesteld in een behandelperiode van 2 jaar. De vrouwen waren 2 tot 8 jaar postmenopauzaal. Drie studies omvatten 1764 postmenopauzale vrouwen, die behandeld werden met raloxifeen en calcium of een placebo met calcium supplement. Een van deze studies betrof vrouwen die in het verleden een hysterectomie hadden ondergaan. Raloxifeen veroorzaakte significante toenames in botdichtheid van de heupen en van de wervelkolom, alsmede van de totale hoeveelheid lichaams-mineraal massa vergeleken met placebo. Ten opzichte van placebo bedroeg deze toename in BMD in het algemeen 2 %. Een gelijksoortige toename in BMD werd gezien in de behandelingspopulatie die raloxifeen maximaal zeven jaar lang kreeg. Het percentage personen in de preventieonderzoeken met een toename of afname in BMD was: voor wervelkolom een afname bij 37 %, en een toename bij 63 %; en voor de totale heup een afname bij 29 % en een toename bij 71 %.

iii) Calciumkinetiek. Raloxifeen en oestrogeen hebben een vergelijkbaar effect op de botomvorming en het calciummetabolisme. Raloxifeen werd geassocieerd met een afname van botresorptie en een gemiddelde positieve verschuiving in de calciumbalans van 60 mg per dag, hoofdzakelijk door een afgenomen verlies van calcium via de urine.

iv) Histomorfometrie (botkwaliteit). In een vergelijkende studie van raloxifeen met oestrogeen was bot van patiënten die met één van beide behandeld waren histologisch normaal, zonder aanwijzingen voor mineralisatie-defecten, vezelbot of mergfibrose.

Raloxifeen vermindert de botresorptie: dit effect op het bot manifesteert zich als afname in serum- en urinespiegels van de botturnovermarkers, afname van de botresorptie gebaseerd op kinetiekstudies met radioactief calcium, toename in BMD en afname in de incidentie van fracturen.

b) Effect op lipidenmetabolisme en cardiovasculaire risico's

Klinische studies tonen aan dat een dagelijkse dosis van 60 mg raloxifeen het totaal cholesterol (3 tot 6 %) en LDL-cholesterol (4 tot 10 %) significant verlaagt. Vrouwen met de hoogste baseline cholesterolspiegels lieten de grootste afnames zien. HDL-cholesterol- en triglycerideconcentraties veranderden niet significant. Afname van fibrinogeen (6,71 %) werd waargenomen na 3 jaar behandeling met raloxifeen. In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werden, vergeleken met placebo, bij de met raloxifeen behandelde patiënten significant minder hypolipidaemische behandelingen geïnitieerd.

Behandeling met raloxifeen gedurende 8 jaar beïnvloedde het risico op cardiovasculaire aandoeningen niet significant bij patiënten die deelnamen aan het osteoporosebehandelingsonderzoek. Overeenkomstig, in de RUTH studie, had raloxifeen geen invloed op de incidentie van myocardinfarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, beroerte, of algehele mortaliteit, inclusief de algehele cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo (voor de toename in risico van fatale beroerte zie rubriek 4.4).

Het relatieve risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen die werden waargenomen tijdens raloxifeenbehandeling was 1,60 (CI 0,95, 2,71) t.o.v. placebo en 1,0 (CI 0,3, 6,2) ten opzichte van oestrogeen of hormonale substitutietherapie. Het risico van trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling.

c) Effect op het endometrium en op de bekkenbodem

In klinische studies stimuleerde raloxifeen het postmenopauzale endometrium niet. Vergeleken met placebo was raloxifeen niet geassocieerd met spotting of bloedingen of endometriumhyperplasie. Bijna 3.000 transvaginale echoscopische onderzoeken werden geëvalueerd van 831 vrouwen in alle dosisgroepen. De met raloxifeen behandelde vrouwen hadden op consistente wijze een endometriumdikte die niet te onderscheiden was van placebo. Na drie jaar behandeling werd een toename van endometriumdikte van ten minste 5 mm gemeten, vastgesteld d.m.v. transvaginale echoscopie, bij 1,9 % van de 211 vrouwen die met 60 mg/dag raloxifeen werden behandeld vergeleken met 1,8 % van de 219 vrouwen die placebo hadden gekregen. Er waren geen verschillen tussen raloxifeen- en placebogroepen m.b.t. de incidentie van uterine bloedingen.

Endometriumbiopsieën die na 6 maanden therapie met 60 mg/dag raloxifeen werden genomen, lieten bij alle patiënten non-proliferatief endometrium zien. Bovendien was er in een studie met 2,5 keer de aanbevolen dagelijkse dosering van raloxifeen geen bewijs van endometriumproliferatie en geen toename in uterusomvang.

In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werd de dikte van het endometrium gedurende 4 jaar jaarlijks geëvalueerd bij een subgroep van de studiepopulatie (1.644 patiënten). Na 4 jaar behandeling was de endometriumdikte bij de met raloxifeen behandelde vrouwen niet verschillend t.o.v. de uitgangswaarde. Er was geen verschil tussen met raloxifeen en met placebo behandelde vrouwen in de incidentie van vaginale bloedingen (spotting) of vaginale afscheiding. Met raloxifeen behandelde vrouwen hadden minder vaak een chirurgische ingreep nodig voor baarmoederprolaps dan placebo behandelde vrouwen. Veiligheidsdata van 3 jaar behandeling met raloxifeen toont aan dat raloxifeen behandeling geen toename geeft van bekkenbodemplaspings en het aantal bekkenbodemplaties.

Na 4 jaar verhoogde raloxifeen de kans op endometriumkanker en ovariumkanker niet. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifeenbehandeling ontvingen, werden benigne endometriumpoliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

d) Effect op borstweefsel

Raloxifeen stimuleert borstweefsel niet. Over alle placebogecontroleerde studies genomen was er geen onderscheid tussen raloxifeen en placebo m.b.t. frequentie en ernst van klachten van de borsten (geen zwelling, gevoeligheid en pijnlijke borsten).

Gedurende 4 jaar osteoporose behandelingsonderzoek (waarbij 7705 patiënten waren betrokken), reduceerde behandeling met raloxifeen vergeleken met placebo het risico op mammacarcinoom met 62 % (RR 0,38; CI 0,21,0,69), het risico op infiltrerend mammacarcinoom met 71 % (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) en het risico van infiltrerend oestrogeenreceptorpositieve (ER) mammacarcinoom met 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Raloxifeen heeft geen effect op het risico van ER-negatieve mammacarcinomen. Deze bevindingen ondersteunen de conclusie dat raloxifeen geen intrinsiek oestrogeen agonistisch effect heeft op borstweefsel.

e) *Effect op het cognitief functioneren*

Er werden geen bijwerkingen waargenomen met betrekking tot het cognitief functioneren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Raloxifeen wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Ongeveer 60 % van een orale dosis wordt geabsorbeerd. Er is een uitgebreide presystemische glucuronidering. De absolute biologische beschikbaarheid van raloxifeen is 2 %. De benodigde tijd tot de gemiddelde piekplasma-spiegel en de biologische beschikbaarheid zijn functies van systemische omzetting en de enterohepatische kringloop van raloxifeen en haar glucuronidemetabolieten.

Distributie

Raloxifeen wordt uitgebreid gedistribueerd in het lichaam. Het verdelingsvolume is dosisonafhankelijk.

Raloxifeen wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (98-99 %).

Biotransformatie

Raloxifeen ondergaat uitgebreid first-pass metabolisme tot de glucuronideconjugaten: raloxifeen-4'-glucuronide, raloxifeen-6-glucuronide, en raloxifeen-6, 4'-diglucuronide. Er werden geen andere metabolieten gedetecteerd. Raloxifeen maakt voor minder dan 1 % deel uit de gecombineerde concentraties raloxifeen en glucuronidemetabolieten. Raloxifeenspiegels worden gehandhaafd door een enterohepatische kringloop, resulterend in een plasma halfwaardetijd van 27,7 uur.

Resultaten van eenmalige orale doses raloxifeen voorspellen een meervoudige doses farmacokinetiek. Toenemende doses raloxifeen resulteren in een iets minder dan rechtevenredige toename in de oppervlakte onder de plasma-tijd-concentratie curve (AUC).

Eliminatie

Het merendeel van een dosis raloxifeen en glucuronidemetabolieten wordt binnen 5 dagen uitgescheiden en hoofdzakelijk teruggevonden in de feces, met minder dan 6 % uitgescheiden in de urine.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie - Minder dan 6 % van de totale dosis wordt uitgescheiden in de urine. In een populatiefarmacokinetiekstudie leidde een 47 % afname van de creatinineklaring (gecorrigeerd voor vetvrij lichaamsgewicht) tot een 17 % afname van raloxifeenklaring en een 15 % afname in de klaring van raloxifeenconjugaten.

Leverinsufficiëntie - De farmacokinetiek van een eenmalige dosis raloxifeen in patiënten met cirrose en een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) is vergeleken met die in gezonde personen. De plasmaspiegels van raloxifeen waren ongeveer 2,5 maal hoger dan bij controlepersonen, en correleerden met de bilirubineconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten werd een toename gezien van ovariumtumoren van granulosa-cel/theaca-cel oorsprong bij de vrouwtjes in de hoge-dosis groep (279 mg/kg/dag). De systemische blootstelling (AUC) aan raloxifeen in deze groep was ongeveer 400 maal die van

postmenopauzale vrouwen, die een dosering van 60 mg toegediend kregen. In een carcinogeniteitsstudie van 21 maanden bij muizen was er een toegenomen incidentie van testiculaire interstitiële celtumoren, prostaatadenomen en adenomacarcinomen bij de mannetjes die 41 of 210 mg/kg ontvingen, en prostaat-leiomyoblastoom bij mannetjes die 210 mg/kg ontvingen. Bij vrouwtjesmuizen die 9 tot 242 mg/kg (0,3 tot 32 maal de AUC bij mensen) ontvingen, was de incidentie van ovariumtumoren, inclusief benigne en maligne tumoren van granulosa/theca oorsprong en benigne tumoren van epitheliale oorsprong verhoogd. De vrouwtjesknaagdieren in deze studies werden behandeld tijdens hun reproductieve levensfase, waarin hun ovaria functioneerden en zeer gevoelig waren voor hormonale stimulering. In tegenstelling tot de zeer gevoelige ovaria in dit knaagdiermodel, zijn de humane ovaria na de menopauze betrekkelijk ongevoelig voor reproductieve hormonale stimulering.

Raloxifeen was in geen enkele test van de uitgebreide reeks testsystemen genotoxisch. De geobserveerde reproductieve- en ontwikkelingseffecten in dieren komen overeen met het bekende farmacologische profiel van raloxifeen. Bij doseringen van 0,1 tot 10 mg/kg/dag bij vrouwtjesratten verstoorde raloxifeen tijdens de behandeling de oestriscie cycli van vrouwtjesratten, maar vertraagde na stopzetting van de behandeling fertiele paringen niet en verminderde de worpgrootte slechts marginaal, verlengde de duur van de dracht en veranderde de chronologie van de neonatale ontwikkeling. Wanneer raloxifeen gegeven wordt tijdens de pre-innestelingsfase vertraagde en verstoort het de innesteling van het embryo, leidend tot een verlengde dracht en afgenomen worpgrootte, maar de ontwikkeling van het nageslacht van geboorte tot spening werd niet beïnvloed. Teratogeniteitsstudies zijn uitgevoerd bij konijnen en ratten. Bij konijnen werden miskramen en een geringe mate van ventriculaire septumdefecten ($\geq 0,1$ mg/kg) en hydrocefalie (≥ 10 mg/kg) waargenomen. Bij ratten trad een vertraging in de foetale ontwikkeling op, misvormingen aan de ribben (wavy ribs) en niercavities (≥ 1 mg/kg).

Raloxifeen is een krachtig antioestrogeen in de uterus van de rat en voorkwam groei van oestrogeenafhankelijke mammatumoren bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Magnesiumstearaat
Povidon (K30)
Colloïdaal siliciumanhydraat
Microkristallijne cellulose, gesilicificeerd

Omhuiling van de tablet:

Polydextrose (E1200)
Titaandioxide (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgrootten van 14, 28 en 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/627/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2010
Datum van laatste verlenging: 6 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Het PSUR indieningsschema dient het PSUR indieningsschema van het referentieproduct te volgen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Raloxifeen Teva 60 mg filmomhulde tabletten
raloxifeenhydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifeenhydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifeenvrije base

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tabletten in zijn geheel door.
Lees voor gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/627/001 14 filmomhulde tabletten
EU/1/10/627/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/10/627/003 84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Raloxifeen Teva 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raloxifeen Teva 60 mg filmomhulde tabletten
raloxifeenhydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Raloxifeen Teva 60 mg filmomhulde tabletten raloxifeenhydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Raloxifeen Teva en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Raloxifeen Teva ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Raloxifeen Teva
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat is Raloxifeen Teva en waarvoor wordt het gebruikt

Raloxifeen Teva wordt gebruikt voor de preventie en behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Raloxifeen Teva verlaagt het risico van wervelbreuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Het is niet aangetoond dat het risico van heupfracturen wordt verlaagd.

Hoe werkt Raloxifeen Teva?

Raloxifeen Teva behoort tot een groep van niet-hormonale geneesmiddelen die selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM) worden genoemd. Wanneer een vrouw de overgang (= menopauze) bereikt, gaat de hoeveelheid vrouwelijk geslachtshormoon omlaag. Na de overgang bootst Raloxifeen Teva sommige van de nuttige effecten van oestrogen na.

Osteoporose is een ziekte die uw botten dun en breekbaar maakt -deze aandoening komt met name voor bij vrouwen na de overgang. Hoewel er in het begin geen klachten hoeven te zijn, vergroot osteoporose de kans op botbreuken, met name in uw wervelkolom, heupen en polsen, en kan het rugpijn, verlies van lichaamshoogte en een kromme rug veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als de mogelijkheid nog bestaat dat u zwanger kunt raken, zou Raloxifeen Teva schade kunnen toebrengen aan uw ongeboren kind.
- Als u behandeld wordt of behandeld bent geweest voor bloedstolsels (diepe veneuze trombose, longembolie of trombose in de ader van het netvlies).
- Als u een leverziekte heeft (bijvoorbeeld levercirrose, een lichte leverfunctiestoornis of geelzucht door een galandoening).
- Als u onverklaarde vaginale bloedingen heeft. Dit moet door uw arts onderzocht worden.
- Als u op dit moment baarmoederkanker heeft. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Raloxifeen Teva bij vrouwen met deze ziekte.
- Als u ernstige nierproblemen hebt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u immobiel bent gedurende enige tijd, zoals het moeten zitten in een rolstoel, noodzakelijke ziekenhuisopname, of in bed moeten blijven terwijl u herstelt van een operatie, of een onverwachte ziekte.
- Als u orale oestrogeentherapie krijgt.
- Als u borstkanker heeft. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van Raloxifeen Teva bij vrouwen met deze ziekte.
- Indien u een CVA (bijvoorbeeld beroerte) heeft gehad of indien uw arts u verteld heeft dat u een hoog risico heeft om er één te krijgen.
- Als u leverproblemen heeft, aangezien er onvoldoende ervaring is met mensen met leverproblemen. Als u leverproblemen heeft en uw arts toch behandeling adviseert, moet u mogelijk enkele bloedtesten ondergaan gedurende de behandeling.

Het is onwaarschijnlijk dat Raloxifeen Teva vaginale bloedingen veroorzaakt. Elke vaginale bloeding gedurende de behandeling met Raloxifeen Teva is dus onverwacht. U dient dit door uw dokter te laten onderzoeken.

Raloxifeen Teva heeft geen invloed op postmenopauzale symptomen zoals opvliegers.

Raloxifeen Teva verlaagt het totale cholesterol en LDL (“slechte”) cholesterol. Het verandert de triglyceriden of HDL (“goede”) cholesterol in het algemeen niet. Als u echter in het verleden oestrogenen hebt gebruikt en extreme verhogingen van triglyceriden hebt gehad, dient u dit met uw arts te bespreken voordat u Raloxifeen Teva gaat gebruiken.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst nog andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Indien u digitalisgeneesmiddelen gebruikt voor uw hart of antistollingsmiddelen zoals warfarine om uw bloed te verdunnen, kan het nodig zijn dat uw dokter uw dosering voor deze geneesmiddelen aanpast.

Vertel uw arts wanneer u cholestyramine gebruikt, dat voornamelijk wordt gebruikt als lipidenverlagend geneesmiddel.

Zwangerschap en borstvoeding

Raloxifeen Teva is alleen voor gebruik door vrouwen na de overgang en dient niet ingenomen te worden door vrouwen die nog steeds een baby zouden kunnen krijgen. Raloxifeen Teva zou uw ongeboren kind kunnen schaden.

Neem geen Raloxifeen Teva als u borstvoeding geeft omdat het in de moedermelk kan worden uitgescheiden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn van Raloxifeen Teva geen of verwaarloosbare effecten bekend op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

3. Hoe wordt Raloxifeen Teva ingenomen

Volg bij het innemen van dit middel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is een tablet per dag. Het maakt niet uit op welk moment van de dag u uw tablet inneemt, maar iedere dag op hetzelfde tijdstip innemen, helpt u de tablet niet te vergeten. U kunt het innemen met of zonder voedsel.

De tabletten zijn voor orale toediening.

Slik de tablet in zijn geheel in. Als u dat wenst, kunt u er een glas water bij drinken.

Uw arts zal u vertellen hoe lang u dient door te gaan Raloxifeen Teva te gebruiken. Uw arts kan u ook adviseren om calciumsuppletie en vitamine D suppletie te gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw dokter of apotheker. Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, kan het zijn dat u beenkrampen en duizeligheid ontwikkelt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem een tablet in zodra u er aan denkt en ga dan door zoals voorheen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Raloxifeen Teva

Neem eerst contact op met uw arts of apotheker. Het is belangrijk dat u Raloxifeen Teva blijft innemen zolang uw arts u dit middel heeft voorgeschreven. Raloxifeen Teva kan uw osteoporose enkel behandelen of voorkomen als u de tabletten blijft innemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Raloxifeen Teva bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meerderheid van de bijwerkingen die waargenomen zijn met Raloxifeen Teva waren mild.

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Opvliegers (vaatverwijding).
- Griepachtige verschijnselen.
- Maag-darmsymptomen zoals misselijkheid, braken, buikpijn en maagbezwaren
- Verhoogde bloeddruk

Vaak (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn, waaronder migraine
- Beenkrampen.
- Gezwollen handen, voeten en benen (perifere vochtophoping).
- Galstenen.
- Huiduitslag
- Milde symptomen van de borsten zoals pijn aan de borsten, vergrote borsten en gevoelige borsten.

Soms (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Verhoogd risico op bloedstolsels in de benen (diepveneuze trombose).
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de longen (longembolie).
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de ogen (trombose in de ader van het oognetvlies).
- Rode en pijnlijke huid rond de ader (oppervlakkige ontsteking van de ader).
- Bloedstolsel in een slagader; dat kan bijvoorbeeld leiden tot een beroerte, inclusief een verhoogd risico op het sterven aan een beroerte

- Afname van het aantal bloedplaatjes

In zeldzame gevallen kunnen bloedspiegels van leverenzymen worden verhoogd gedurende de behandeling met Raloxifeen Teva.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Raloxifeen Teva?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking of het folie na EXP:. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is raloxifeenhydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifeenhydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifeen.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: gepregelatiniseerd zetmeel (maïs), magnesiumstearaat, povidon (K30), colloïdaal siliciumanhydraat en microkristallijne cellulose, gesilicifieerd.
Omhulling van de tablet: polydextrose (E1200), titaandioxide (E171), hypromellose (E464) en macrogol 4000.

Hoe ziet Raloxifeen Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking

De filmomhulde tabletten zijn wit tot nagenoeg wit, ovaalvormig met de inscriptie “60” aan één kant en “N” aan de andere kant.

Raloxifeen Teva is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 14, 28 en 84 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikanten:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu/>