

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Optruma 60 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg raloksifenhydroklorid, tilsvarende 56 mg raloksifen fri base.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder laktose (149,40 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte. Ovale, hvite tabletter merket med koden 4165.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Optruma er indisert til behandling og forebygging av osteoporose hos postmenopausale kvinner. Det er vist en signifikant reduksjon i insidens av vertebrale frakturer, men ikke av hoftefrakturer.

I valget mellom Optruma og annen behandling, inkludert østrogen, for den enkelte postmenopausale kvinne, skal det tas hensyn til de menopausale symptomer, effekter på uterinvev, brystvev, og til kardiovaskulære risikofaktorer og fordeler (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose er 1 tablett daglig oralt. Tabletten kan tas når som helst på dagen, til eller utenom måltid. På grunn av sykdommens natur er Optruma beregnet til langvarig bruk.

Generelt anbefales tilleggsbehandling med kalsium og vitamin D til kvinner med lavt inntak via kosten.

#### *Eldre:*

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

#### *Bruk ved nedsatt nyrefunksjon:*

Optruma bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3). Hos pasienter med moderat og mild nedsatt nyrefunksjon bør Optruma brukes med forsiktighet.

#### *Bruk ved nedsatt leverfunksjon:*

Optruma bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

#### *Pediatrik populasjon:*

Optruma bør ikke brukes av barn i noen alder. Det finnes ingen relevant bruk av Optruma hos barn.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Skal ikke brukes av fertile kvinner (se pkt. 4.6).

Aktiv eller tidligere gjennomgått venøs tromboemboli (VTE), inklusiv dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose.

Nedsatt leverfunksjon inklusiv kolestase.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Uterinblødning av ukjent etiologi.

Optruma bør ikke brukes av pasienter med tegn eller symptomer på endometriekreft fordi sikkerheten i denne pasientgruppen ikke er tilstrekkelig undersøkt.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Raloksifen er forbundet med økt risiko for venøse tromboemboliske hendelser, som er tilsvarende risikoen ved bruk av nåværende hormonsubstitusjonsbehandling. Fordeler og ulemper skal avveies hos pasienter med risiko for venøs tromboemboli av enhver etiologi. Optruma bør seponeres ved sykdommer eller situasjoner som medfører langvarig immobilisering. Seponeringen skal skje snarest mulig i tilfelle av et slikt sykdomsbilde, eller om mulig fra 3 dager før immobilisering vil finne sted. Behandlingen skal ikke påbegynnes igjen før de faktorer som førte til immobilisering er over, og pasienten er fullt mobilisert.

I en studie hos postmenopausale kvinner med dokumentert koronar hjertelidelse eller økt risiko for koronare hendelser, påvirket raloksifen ikke insidens av myokardinfarkt, akutt koronart syndrom med hospitalisering, total dødelighet, inkludert total kardiovaskulær dødelighet eller slag, sammenlignet med placebo. Det var imidlertid økning i dødelighet pga slag hos kvinner behandlet med raloksifen. Insidens av dødelighet ved slag var 2,2 per 1000 kvinner per år for raloksifen versus 1,5 per 1000 kvinner per år for placebo (se pkt. 4.8). Dette funn bør vurderes ved forskrivning av raloksifen til postmenopausale kvinner med historie med slag eller andre signifikante risikofaktorer for slag, som transitorisk iskemisk anfall eller atrieflimmer.

Det er ikke bevist at raloksifen medfører endometrieproliferasjon. Enhver uterinblødning som forekommer under behandlingen med Optruma er derfor å anse som uventet, og bør undersøkes grundig av spesialist. De to mest vanlige diagnosene forbundet med uterinblødning under raloksifenbehandling var endometriatrofi og benigne endometriepolypper. Benigne endometriepolypper ble rapportert hos 0,9 % av postmenopausale kvinner som fikk raloksifen i 4 år, sammenlignet med 0,3 % hos kvinnene som fikk placebo.

Raloksifen metaboliseres hovedsakelig i lever. Enkelt doser av raloksifen gitt til pasienter med cirrhose og mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), medførte plasmakonsentrasjoner av raloksifen som var cirka 2,5 ganger høyere enn i kontrollgruppen. Denne økningen korrelerte med konsentrasjonen av totalt bilirubin. Derfor anbefales ikke Optruma til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dersom det observeres forhøyede verdier av total serum bilirubin, gamma-glutamyltransferase, alkalisk fosfatase, ALAT og ASAT, må disse parametrene overvåkes nøye under behandlingen.

Begrensede kliniske data antyder at raloksifen kan være assosiert med en markert økning i serum triglyserider hos pasienter med historie med peroral østrogenindusert hypertriglyseridemi (>5,6 mmol/l). Hos pasienter med denne medisinske bakgrunn som bruker raloksifen bør serum triglyserider overvåkes.

Sikkerheten av Optruma hos pasienter med brystkreft er ikke blitt tilstrekkelig undersøkt. Ingen data er tilgjengelige for samtidig bruk av Optruma og midler brukt i behandling av tidlig eller fremskreden brystkreft. Optruma skal derfor ikke brukes til behandling eller forebygging av osteoporose før behandling av brystkreften, inkludert støtteterapi, er avsluttet.

Ettersom sikkerhetsinformasjon om samtidig bruk av raloksifen og systemisk østrogen er begrenset, anbefales ikke slik bruk.

Optruma reduserer ikke vasodilatasjon ("hetetokter") eller andre menopausale symptomer forbundet med østrogenmangel.

Optruma inneholder laktose. Pasienter med en sjelden form for arvet galaktoseintoleranse, pasienter med Lapp lactase deficiency eller pasienter med glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av kalsiumkarbonat eller andre antacida som inneholder aluminium- eller magnesiumhydroksid påvirker ikke absorpsjonen av raloksifen.

Samtidig administrering av raloksifen og warfarin endrer ikke farmakokinetikken til noen av disse legemidlene. Beskjedne fall i protrombintiden er imidlertid observert. Dersom raloksifen gis samtidig med warfarin eller andre kumarinderivater, bør protrombintiden overvåkes. Dersom Optruma gis til pasienter som allerede får antikoagulasjonsbehandling med kumarinderivater, kan virkningen på protrombintiden utvikle seg over flere uker.

Raloksifen har ingen effekt på farmakokinetikken til metylprednisolon gitt som en enkel dose.

Raloksifen påvirker ikke steady state AUC av digoksin.  $C_{max}$  av digoksin økte med mindre enn 5%.

Innvirkningen av andre legemidler på plasmakonsentrasjonen av raloksifen ble evaluert i forebyggelses- og behandlingsstudier. De legemidler som hyppigst ble brukt samtidig med raloksifen var: paracetamol, ikke steroide antiinflammatoriske midler (såsom acetylsalisylsyre, ibuprofen og naproxen), orale antibiotika, H<sub>1</sub>- og H<sub>2</sub>-reseptorantagonister og benzodiazepiner. Det ble ikke observert klinisk relevant påvirkning av plasmakonsentrasjonen ved samtidig administrering av noen av disse legemidlene.

Samtidig bruk av vaginale østrogenpreparater var tillatt i det kliniske utprøvningsprogrammet, hvis dette var nødvendig for å behandle symptomer på atrofisk vagina. Det var ingen økt bruk av dette hos pasienter behandlet med Optruma sammenlignet med dem som fikk placebo.

Raloksifen interagerer ikke *in vitro* med proteinbindingen av warfarin, fenytoin eller tamoksifen.

Raloksifen skal ikke administreres samtidig med kolestyramin (eller andre basiske ionebyttere), fordi absorpsjonen og det enterohepatiske kretsløp av raloksifen reduseres signifikant.

Maksimal plasmakonsentrasjon av raloksifen reduseres ved samtidig administrering av ampicillin. Ettersom den totale absorpsjon og eliminasjonshastigheten av raloksifen ikke endres, kan raloksifen administreres samtidig med ampicillin.

Raloksifen gir en beskjeden økning i konsentrasjonen av hormonbindende globulin, inkludert kjønnshormonbindende globuliner (SHBG), tyroxinbindende globulin (TBG) og kortikosteroidbindende globulin (CBG), med tilsvarende stigninger i totale hormonkonsentrasjoner. Disse endringene påvirker ikke konsentrasjonene av fritt hormon.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Optruma skal kun brukes av postmenopausale kvinner.

Optruma skal ikke brukes av fertile kvinner. Raloksifen kan forårsake fosterskader hvis det gis til gravide. Dersom preparatet feilaktig anvendes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med legemidlet, bør pasienten informeres om mulige risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er uvisst om raloksifen/ raloksifenmetabolitter utskilles i morsmelk. En risiko for de nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes. Preparatet anbefales derfor ikke til ammende. Optruma kan påvirke barnets utvikling.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Raloksifen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### *a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen*

Den klinisk viktigste bivirkningen hos postmenopausale kvinner behandlet med Optruma er venøse tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.4) som oppsto hos mindre enn 1% av de behandlede pasientene.

### *b. Bivirkningstabell*

Tabellen under viser bivirkninger og frekvens observert ved behandling og i forebyggendestudier med til sammen mer enn 13.000 postmenopausale kvinner, sammen med alle bivirkninger rapportert etter markedsføring. Varigheten av disse studiene var fra 6 til 60 måneder. De fleste av bivirkningene krevde vanligvis ikke seponering av behandling.

Frekvensen av rapporter etter markedsføring ble kalkulert fra placebo-kontrollerte kliniske studier (med totalt 15.234 pasienter, 7601 fikk raloksifen og 7633 fikk placebo) hos postmenopausale kvinner med osteoporose, eller etablert eller økt risiko for koronar hjertesykdom, uten sammenligning av frekvens av bivirkninger i placebogruppen.

I forebyggelsespopulasjonen førte bivirkninger til seponering av behandling hos 10,7 % av 581 pasienter behandlet med Optruma og hos 11,1 % av 584 pasienter som fikk placebo. I behandlingspopulasjonen førte uønskede medisinske hendelser til seponering av behandling hos 12,8 % av 2557 pasienter behandlet med Optruma og hos 11,1 % av 2567 pasienter som fikk placebo.

Følgende oppsett er brukt for klassifisering av bivirkninger: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ).

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> <i>Mindre vanlige:</i> Trombocytopeni <sup>a</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b> <i>Vanlige:</i> Hodepine, inkludert migrene <sup>a</sup> <i>Mindre vanlige:</i> Fatale slag
<b>Karsykdommer</b> <i>Svært vanlige:</i> Vasodilatasjon (hetetokter) <i>Mindre vanlige-:</i> Venøse tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli, retinal venetrombose. Tromboflebitt i overfladiske vener, arteriell tromboembolireaksjon <sup>a</sup> .
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> <i>Svært vanlige:</i> Gastrointestinale symptomer <sup>a</sup> som kvalme, brekninger, abdominale smerter, dyspepsi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b> <i>Vanlige:</i> Utslett <sup>a</sup>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b> <i>Vanlige:</i> Kramper i bena.
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b> <i>Vanlige:</i> Milde brystsymptomer <sup>a</sup> som smerte, hevelse og ømhet
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> <i>Svært vanlige:</i> Influensasymptomer <i>Vanlige:</i> Perifert ødem
<b>Undersøkelser</b> <i>Svært vanlige:</i> Forhøyet blodtrykk <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Basert på erfaring etter markedsføring.

#### *c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Forekomsten av vasodilatasjon (hetetokter) var beskjedent høyere hos pasienter behandlet med Optruma sammenlignet med pasienter som fikk placebo (kliniske studier på forebygging av osteoporose, 2 til 8 år etter menopause, 24,3 % Optruma og 18,2 % placebo; kliniske studier på behandling av osteoporose, gjennomsnittsalder 66 år, 10,6 % for Optruma og 7,1 % for placebo). Denne bivirkningen var mest vanlig i de 6 første månedene av behandlingen og oppsto sjelden for første gang etter denne perioden.

I en studie hos 10101 postmenopausale kvinner med dokumentert koronar hjertelidelse eller økt risiko for koronare hendelser (RUTH), var forekomst av vasodilatasjon (hetebølger) 7,8 % hos raloksifenbehandlede pasienter og 4,7 % hos placebobehandlede pasienter.

Venøse tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og retinal venetrombose, forekom med en frekvens på cirka 0,8 %, eller 3,22 tilfeller per 1000 pasientår, i alle placebokontrollerte kliniske studier av raloksifen ved osteoporose. En relativ risiko på 1,60 (konfidensintervall 0,95, 2,71) ble observert hos Optruma-behandlede pasienter sammenlignet med placebo. Risikoen for en tromboembolisk hendelse var størst i de fire første månedene av behandlingen. Tromboflebitt i overfladiske vener forekom med en frekvens på mindre enn 1 %.

I RUTH-studien forekom venøse tromboemboliske hendelser med en frekvens på ca. 2,0 % eller 3,88 tilfeller per 1000 pasientår i raloksifengruppen og 1,4 % eller 2,7 tilfeller per 1000 pasientår i placebogruppen. Odds ratio for total VTE i RUTH-studien, var OR = 1,44, (1,06 – 1,95). Overflattisk venøs tromboflebitt hadde en frekvens på 1 % i raloksifengruppen og 0,6 % i placebogruppen.

I RUTH-studien påvirket ikke raloksifen insidensen av slag, sammenlignet med placebo. Det var imidlertid økning i dødelighet pga slag hos kvinner behandlet med raloksifen. Insidens av dødelighet ved slag var 2,2 per 1000 kvinner per år for raloksifen versus 1,5 per 1000 kvinner per år for placebo (se pkt. 4.4). I løpet av en oppfølgingsstudie på 5,6 år døde 59 (1,2%) raloksifen-behandlede pasienter på grunn av slag, i forhold til 39 (0,8%) av pasientene som fikk placebo.

En annen bivirkning som ble observert, var kramper i bena (5,5 % for Optruma, 1,9 % for placebo i forebyggelsespopulasjonen og 9,2 % for Optruma, 6,0 % for placebo i behandlingspopulasjonen).

I RUTH-studien ble kramper i bena observert hos 12,1 % av raloksifenbehandlede pasienter og 8,3 % av placebobehandlede.

Influensassymptomer ble rapportert av 16,2 % av Optruma-behandlede pasienter og 14,0 % av pasientene som fikk placebo.

En ytterligere endring ble observert som ikke var statistisk signifikant ( $p > 0,05$ ), men som viste en signifikant dosetrend. Dette var perifer ødem som forekom i forebyggelsespopulasjonen med en insidens på 3,1 % for Optruma og 1,9 % for placebo, og i behandlingspopulasjonen med en insidens på 7,1 % for Optruma og 6,1 % for placebo.

I RUTH-studien var forekomst av perifer ødem 14,1 % for raloksifenbehandlede pasienter og 11,7 % for placebobehandlede pasienter; dette var statistisk signifikant.

Lett nedsatt (6 - 10 %) trombocytall er rapportert under behandling med raloksifen i placebokontrollerte studier av raloksifen ved osteoporose.

Sjeldne tilfeller av moderate forhøyede verdier av ASAT og/eller ALAT, hvor kausal sammenheng med raloksifen ikke kan utelukkes, er observert. En tilsvarende frekvens av forhøyede verdier ble også observert i placebogruppen.

I en studie (RUTH) hos postmenopausale kvinner med dokumentert koronar hjertelidelse eller økt risiko for koronare hendelser, var forekomst av kolelitiasis som en ytterligere bivirkning 3,3 % for pasienter behandlet med raloksifen og 2,6 % for pasienter behandlet med placebo.

Kolecystektomifrekvens for raloksifen (2,3 %) var ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo (2 %).

I noen kliniske studier ble Optruma (n = 317) sammenlignet med kontinuerlig, kombinerte hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) (n = 110) eller sykliske HRT (n = 205). Insidensen av brystsymptomer og uterinblødning hos kvinner behandlet med raloksifen var signifikant lavere enn hos kvinner behandlet med noen av substitusjonspreparatene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I noen kliniske studier ble daglige doser på opptil 600 mg i 8 uker og 120 mg i 3 år administrert. Det ble ikke rapportert tilfeller av raloksifen overdose i kliniske studier.

Hos voksne pasienter som tok mer enn 120 mg i en enkelt dose har symptomer på kramper i bena og svimmelhet blitt rapportert.

Høyeste rapporterte dose hos barn under 2 år som har tatt overdose ved uhell, er 180 mg. Ved overdose ved uhell hos barn, var symptomer ataksi, svimmelhet, oppkast, utslett, diaré, skjelving og hetebølger og forhøyet alkalisk fosfatase.

Høyeste overdose har vært ca. 1,5 g. Det er ikke rapportert fatale tilfeller i forbindelse med overdose.

Det finnes ingen spesifikk antidot til raloksifenhydroklorid.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv østrogen reseptor modulator. ATC-kode: G03XC01.

## Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter:

Raloksifen er en selektiv østrogen reseptor modulator (SERM) med selektive agonist- eller antagonisteffekter på vev som påvirkes av østrogen. Raloksifen virker som agonist på ben og delvis på kolesterolmetabolismen (minskning i total- og LDL-kolesterol), men ikke på hypothalamus eller på uterus- eller brystvev.

De biologiske virkninger av raloksifen er som for østrogen mediert gjennom binding med høy affinitet til østrogenreseptorer, samt regulering av genekspresjon. Denne bindingen resulterer i differensiert ekspresjon av flere østrogenregulerende gener i forskjellig vev. Data tyder på at østrogenreseptoren kan regulere ekspresjon av gener via minst to forskjellige mekanismer, som er ligand-, vevs- og/eller genspesifikke.

### *a) Effekter på skjelettet*

Reduksjonen av østrogen tilgjengeligheten som oppstår ved menopause, fører til markerte økninger i benresorpsjon, bentap og risiko for frakturer. Bentap er spesielt hurtig de første 10 årene etter menopause når den kompensatoriske økningen i bendannelse er inadekvat i forhold til resorpsjonstap. Andre risikofaktorer som kan føre til utvikling av osteoporose inkluderer tidlig menopause, osteopeni (reduksjon på minst 1 SD av maksimal benmasse), spinkel kroppsbygning, kaukasisk eller asiatisk opprinnelse og osteoporose i familien. Substitusjonsbehandling reverserer generelt den overdrevne benresorpsjonen. Hos postmenopausale kvinner med osteoporose, reduserer Optruma insidensen av vertebrale frakturer, bevarer benmassen og øker benmineraltettheten (BMD).

Basert på disse risikofaktorene, og disse kvinnes høye livstidsrisiko for osteoporotiske frakturer, er forebyggelse av osteoporose med Optruma indisert til kvinner innenfor ti år etter menopause og med en BMD i ryggstøylene mellom 1,0 og 2,5 SD under gjennomsnittsverdi for en normal ung populasjon. Likeledes er Optruma indisert for behandling av osteoporose eller etablert osteoporose hos kvinner med BMD i ryggraden 2,5 SD under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon og/eller med vertebrale frakturer, uavhengig av BMD.

i) Insidens av frakturer. I en studie med 7705 postmenopausale kvinner med en gjennomsnittsalder på 66 år og med osteoporose eller osteoporose med en eksisterende fraktur, reduserte 3 års behandling med Optruma forekomsten av vertebrale frakturer med henholdsvis 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) og 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ). 45 kvinner med osteoporose eller 15 kvinner med osteoporose med en eksisterende fraktur, må behandles med Optruma i 3 år for å forhindre en eller flere vertebrale frakturer. 4 års behandling reduserte forekomsten av vertebrale frakturer med henholdsvis 46 % (RR 0,54, CI 0,38, 0,75) og 32 % (RR 0,68, CI 0,56, 0,83) hos pasienter med osteoporose og osteoporose med en eksisterende fraktur. I løpet av det fjerde året alene reduserte Optruma risikoen for nye vertebrale brudd med 39 % (RR 0,61, CI 0,43, 0,88). Effekt på ikke-vertebrale frakturer er ikke vist. Fra fjerde til åttende år kunne pasientene anvende samtidig behandling med bisfosfonater, calcitonin og fluorider og alle pasientene i denne studien fikk tilskudd av kalsium og vitamin D.

I RUTH-studien ble totale kliniske brudd registrert som sekundært endepunkt. Optruma reduserte insidens av kliniske vertebrale brudd med 35 % sammenlignet med placebo (OR 0,65, CI 0,47, 0,89). Disse resultatene kan ha blitt påvirket av forskjeller ved baseline BMD og vertebrale frakturer. Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene i insidens av nye ikke-vertebrale brudd. Samtidig bruk av andre legemidler med effekt på benbygning var tillatt under hele studiens varighet.

ii) Bentetthet (BMD). Effekten av Optruma administrert en gang daglig hos postmenopausale kvinner opp til 60 års alder og med eller uten uterus, ble undersøkt over en to års behandlingsperiode. Kvinnene hadde vært postmenopausale fra 2 til 8 år. Tre studier inkluderte 1764 postmenopausale kvinner som ble behandlet med Optruma og kalsium eller med placebo og kalsium. I en av disse studiene hadde kvinnene tidligere gjennomgått hysterektomi. Optruma viste signifikante økninger av bentetthet i hofte og ryggrad så vel som i total bentetthet sammenlignet med placebo. Denne økningen var generelt en 2 % økning i BMD sammenlignet med placebo. En lignende økning i BMD ble sett hos



behandlingspopulasjonen som fikk Optruma i inntil syv år. I forebyggelsesstudier var prosentdelen av personer som erfarte en økning respektive reduksjon i BMD under raloksifenbehandling, 63 % respektive 37 % for ryggraden, og 71 % respektive 29 % for hele hoften.

iii) Kalsium-kinetikk. Optruma og østrogen påvirker benremodelleringen og kalsiummetabolismen på samme måte. Optruma var forbundet med redusert benresorpsjon og en gjennomsnittlig positiv forskyvning av kalsiumbalansen med 60 mg pr. dag, hovedsakelig som følge av nedsatt kalsiumtap i urin.

iv) Histomorfofometri (benkvalitet). I en sammenlignende studie med Optruma og østrogen var pasientenes benvev under begge behandlinger histologisk normalt uten tegn på mineraliseringsdefekter, ikke-lamellært ben eller benmargsfibrose.

Raloksifen reduserer benresorpsjon, denne effekten på ben er manifestert som reduksjoner i serum- og urinnivåer av benomsetningmarkører, reduksjon av benresorpsjon basert på kinetikkstudier på radiomerket kalsium, økning av BMD og reduksjon i forekomsten av frakturer.

#### *b) Effekt på lipidmetabolisme og kardiovaskulær risiko*

Kliniske studier viste at Optruma 60 mg pr. dag signifikant reduserte totalkolesterol (3 - 6 %) og LDL kolesterol (4 - 10 %). Kvinner med de høyeste utgangsnivåene av kolesterol, fikk de største reduksjonene. Det ble ikke påvist signifikant endring av HDL kolesterol og triglyserider. Optruma reduserte fibrinogen (6,71 %) etter 3 års behandling. I osteoporosebehandlingsstudien var det signifikant færre av Optruma-behandlede pasienter som hadde behov for initiering av lipidsenkende behandling sammenlignet med de pasienter som fikk placebo.

Behandling med Optruma i 8 år endret ikke risikoen for kardiovaskulære hendelser signifikant hos pasientene som deltok i osteoporosebehandlingsstudien. I RUTH-studien påvirket heller ikke raloksifen insidens av myokardinfarkt, hospitalisering ved akutt koronarsyndrom, slag- eller totaldødelighet inkludert total kardiovaskulær dødelighet, sammenlignet med placebo (for økning i risiko for fatalt slag se pkt. 4.4).

Relativ risiko for venøse tromboemboliske hendelser observert under raloksifenbehandling var 1,60 (CI 0,95, 2,71) sammenlignet med placebo, og 1,0 (CI 0,3, 6,2) sammenlignet med østrogen eller hormonsubstitusjonsbehandling. Risikoen for tromboemboliske hendelser var høyest i de fire første månedene av behandlingen.

#### *c) Effekt på endometriet og bekkenbunn*

Optruma stimulerte ikke det postmenopausale endometrium i kliniske studier. Sammenlignet med placebo ble raloksifen ikke forbundet med spotblødning, blødning eller endometriehyperplasi. Nesten 3000 transvaginale ultralydundersøkelser (TVUs) ble evaluert fra 831 kvinner i alle doseringsgruppene. Raloksifenbehandlede kvinner hadde konsekvent en endometrietykkelse som ikke kunne adskilles fra placebogruppen. Etter 3 års behandlingstid ble det målt endometrietykkelse med transvaginal ultralyd, og en økning på minst 5 mm ble observert hos 1,9 % av de 211 kvinnene behandlet med raloksifen 60 mg/dag sammenlignet med 1,8 % av de 219 kvinnene som fikk placebo. Det var ingen forskjell mellom raloksifen- og placebogruppen med hensyn til forekomst av rapportert uterinblødning.

Endometriebiopsier tatt etter 6 måneders behandling med Optruma 60 mg daglig, viste ikke-proliferativ endometrium hos alle pasientene. I tillegg, i en studie med 2,5 ganger den anbefalte dosen av Optruma, var det ingen tegn på endometrieproliferasjon og ingen økning i uterinvolument.

I osteoporosebehandlingsstudien ble endometrietykkelsen målt årlig hos en del av studiepopulasjonen (1644 pasienter) i 4 år. Endometrietykkelsemålinger hos Optruma-behandlede pasienter var ikke forskjellig fra baseline etter 4 års behandling. Det var ingen forskjell mellom Optruma-behandlede kvinner og kvinnene som fikk placebo i forekomsten av vaginalblødninger (spotting) eller vaginal

utflod. Færre Optruma-behandlede kvinner enn kvinner som fikk placebo måtte ha kirurgisk inngrep for uterinprolaps. Sikkerhetsinformasjonen etter 3 år med raloksifenbehandling tyder ikke på at raloksifenbehandling øker risikoen for slapp bekkenbunn eller bekkenbunnskirurgi.

Etter 4 år viste raloksifen ikke økt risiko for endometriekreft eller kreft i eggstokkene. Hos postmenopausale kvinner som fikk raloksifenbehandling i 4 år, ble benigne endometriepolypper rapportert hos 0,9 % sammenlignet med 0,3 % av kvinnene som fikk placebo.

#### *d) Effekt på brystvev*

Optruma stimulerer ikke brystvev. Ingen placebokontrollerte studier viste forskjell mellom Optruma og placebo med hensyn til frekvens og alvorlighetsgrad av brystsymptomer (ingen hevelse, ømhet og brystspenning).

I løpet av 4 år i osteoporosebehandlingsstudien (7705 pasienter) reduserte Optruma-behandling risikoen for all brystkreft med 62 % sammenlignet med placebo (RR 0,38; CI 0,21, 0,69), risikoen for invasiv brystkreft med 71 % (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) og risikoen for invasiv østrogenreseptor-positiv brystkreft med 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Optruma har ingen effekt på risikoen for østrogenreseptor-negativ brystkreft. Disse observasjoner støtter konklusjonen om at raloksifen ikke utviser noen egen østrogenagonist-aktivitet i brystvev.

#### *e) Effekter på kognitiv funksjon*

Det er ikke sett noen uheldige virkninger på kognitiv funksjon.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Raloksifen absorberes hurtig etter oral administrasjon. Ca. 60 % av oral dose absorberes. Presystemisk glukuronidering er omfattende. Absolutt biotilgjengelighet av raloksifen er 2 %. Tiden til gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og biotilgjengelighet varierer med systemisk interkonvertering og enterohepatisk kretsløp av raloksifen og dets glukuronidmetabolitter.

### Fordeling

Raloksifen distribueres i stor grad i organismen. Distribusjonsvolumet er ikke doseavhengig. Raloksifen bindes i høy grad til plasmaproteiner (98-99 %).

### Biotransformasjon

Raloksifen gjennomgår en omfattende first-pass metabolisme til glukuronidkonjugater: raloksifen-4'-glukuronid, raloksifen-6-glukuronid og raloksifen-6, 4'-diglukuronid. Andre metabolitter er ikke identifisert. Raloksifen utgjør mindre enn 1 % av den samlede konsentrasjon av raloksifen og glukuronidmetabolitter. Konsentrasjonen av raloksifen opprettholdes ved hjelp av det enterohepatiske kretsløp, noe som resulterer i en plasmahalveringstid på 27,7 timer.

Forsøk med perorale enkeltdoser av raloksifen tyder på flerdosekinetikk. Stigende doser av raloksifen medfører en noe mindre enn proporsjonal økning av arealet under plasma-tid-konsentrasjonskurven (AUC).

### Eliminasjon

Mesteparten av en raloksifendose og dets glukuronidmetabolitter elimineres innen fem dager og gjenfinnes primært i fæces. Mindre enn 6 % utskilles i urin.

## Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon: Mindre enn 6 % av total dose utskilles i urinen. I en populasjonsfarmakokinetisk studie medførte en 47 % reduksjon av justert kreatininclearance en reduksjon av clearance for raloksifen på 17 % og for konjugatene på 15 %.

Nedsatt leverfunksjon: Farmakokinetikken ved endose raloksifen hos pasienter med cirrose og mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) har blitt sammenlignet med friske personer. Plasmakonsentrasjonen av raloksifen var ca. 2,5 ganger høyere enn hos kontrollgruppen og korrelerte med bilirubinkonsentrasjonene.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I en to-årig karsinogenisitetstudie på rotter, ble det observert en økt forekomst av ovarietumorer av granulosa-/thecacelle opprinnelse hos hunner på høydose raloksifen (279 mg/kg/dag). Systemisk eksponering (AUC) for raloksifen var i denne gruppen ca. 400 ganger større enn hos postmenopausale kvinner som fikk en dose på 60 mg. I en 21 måneders karsinogenisitetstudie på mus ble det observert økt forekomst av testikulære interstitialcelletumorer samt adenomer og adenokarsinomer i prostata hos hanner som fikk 41 eller 210 mg/kg, og prostataleiomyoblastomer hos hanner som fikk 210 mg/kg. Hos hunnmus, som fikk 9 til 242 mg/kg (0,3 til 32 ganger AUC hos mennesker), ble det observert en økt forekomst av ovarietumorer, inkludert benigne og maligne tumorer av granulosa-/thecacelle opprinnelse og benigne tumorer av epitelcelleoppriinnelse. Hunnagere ble i disse studiene behandlet i løpet av deres reproduktive fase, når deres ovarier var funksjonelle og følsomme for hormonell stimulering. I motsetning til de svært følsomme ovariene i disse gnagermodellene, er det humane ovarium etter menopausen forholdsvis upåvirkelig av hormonell stimulering.

Raloksifen var ikke genotoksisk i noen av de omfattende testsystemer som ble benyttet.

Effekten på forplantning og utvikling hos dyr er i overensstemmelse med det som er kjent om den farmakologiske profilen til raloksifen. Ved doser fra 0,1 til 10 mg/kg/dag gitt til hunnrotter, ga raloksifen forstyrrelser i østrogensyklus under behandlingen, men forsinket ikke tiden til befruktning etter behandlingens opphør, reduserte kun marginalt kullstørrelsen, økte drektighetsperioden og endret tidspunktet for de neonatale utviklingstrinn. Når raloksifen ble gitt i preimplantasjonsperioden forsinket og avbrøt raloksifen embryoimplantasjonen, hvilket resulterte i forlenget drektighet og redusert kullstørrelse, men det påvirket ikke utviklingen av avkommet i perioden frem til avvenning. Teratogenforsøk ble utført på kaniner og rotter. Hos kaniner ble det observert svangerskapsavbrytelse og en lav forekomst av ventrikkelseptumdefekter ( $\geq 0,1$  mg/kg) og hydrocephalus ( $\geq 10$  mg/kg). Hos rotter forekom forsinket fosterutvikling, bølgeformete ribben og hulheter i nyrene ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloksifen er et potent antiøstrogen i rotteuterus og hindret veksten av østrogenavhengige mammatumorer hos rotter og mus.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne:

Povidon  
Polysorbat 80  
Laktose  
Laktosemonohydrat  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat

#### Tablettdrasjering:

Titandioksid (E171)  
Polysorbat 80  
Hypromellose

Macrogol 400  
Karnaubavoks

Preging:

Skjellakk  
Propylenglykol  
Indigotin (E132)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen. Må ikke fryses.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Optruma er pakket enten i PVC/PE/PCTFE blisterpakninger eller flasker av HDPE. Blisterpakningene inneholder 14, 28 eller 84 tabletter. Flasken inneholder 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle land.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første MT: 5 August 1998  
Dato for siste fornyelse: 11 August 2008

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Lilly SA  
Avda de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spania

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT TIL FLASKE OG KARTONG TIL FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPTRUMA 60 mg tabletter, filmdrasjerte  
raloksifenhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg raloksifenhydroklorid, tilsvarende 56 mg raloksifen

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 tabletter, filmdrasjerte.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen.  
Må ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/074/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Optruma

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG TIL BLISTER, TABLETTER FILMDRASJERTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPTRUMA 60 mg tabletter, filmdrasjerte  
raloksifenhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg raloksifenhydroklorid, tilsvarende 56 mg raloksifen.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter, filmdrasjerte  
28 tabletter, filmdrasjerte  
84 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen.  
Må ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Optruma

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER ALLE PAKNINGSTØRRELSER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPTRUMA 60 mg tabletter, filmdrasjerte  
raloksifenhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Optruma 60 mg tabletter, filmdrasjerte raloksifenhydroklorid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Optruma er og hva det brukes mot.
2. Hva du må vite før du bruker Optruma.
3. Hvordan du bruker Optruma.
4. Mulige bivirkninger.
5. Hvordan du oppbevarer Optruma.
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon.

#### **1. Hva Optruma er, og hva det brukes mot**

Optruma inneholder virkestoffet raloksifenhydroklorid.

Optruma brukes for å behandle og forebygge benskjørhet hos postmenopausale kvinner. Optruma reduserer risikoen for brudd i ryggspylen hos kvinner med benskjørhet etter overgangsalderen. Det er ikke påvist reduksjon i risikoen for hoftebrudd.

Hvordan Optruma virker:

Optruma tilhører en gruppe ikke-hormonelle legemidler som kalles Selektive Østrogen Reseptor Modulatorer (SERM). Når en kvinne kommer i overgangsalderen faller produksjonen av det kvinnelige kjønnshormonet østrogen. Optruma etterligner noen av østrogenets gunstige virkninger etter overgangsalderen.

Benskjørhet er en sykdom som gjør at bena i kroppen din blir tynne og skjøre – denne sykdommen er spesielt vanlig hos kvinner etter overgangsalderen. Selv om benskjørhet kan være symptomfritt til å begynne med, vil benskjørhet føre til at du lettere brekker ben, særlig i ryggspylen, hoftene og håndleddene, noe som kan føre til ryggsmarter, tap av høyde og en krum rygg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Optruma**

##### **Bruk ikke Optruma:**

- Dersom du behandles for eller har blitt behandlet for blodpropp i leggvener (dyp venetrombose), i lungene (lungeemboli) eller i øynene (trombose i venene i netthinnen).
- Hvis du er allergisk (overfølsom) overfor raloksifen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom det fortsatt er en mulighet for at du kan bli gravid; Optruma kan skade ditt ufødte barn.
- Dersom du har en leversykdom (eksempler på leversykdom kan være skrumplever, lett nedsatt leverfunksjon eller gulsott pga. hindring av galleavløp).
- Dersom du har alvorlig nyreproblemer.



- Dersom du har blødning fra underlivet av ukjent årsak. Dette må undersøkes av legen din.
- Dersom du har aktiv livmorkreft, fordi erfaringen med bruk av Optruma hos kvinner med denne sykdommen er utilstrekkelig.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler:**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Optruma:

- Dersom du i en periode ikke kan bevege deg normalt. Dette kan for eksempel være å sitte i rullestol, ved sykehusinnleggelse, sengeleie etter operasjon eller uventet sykdom. Dette kan øke risikoen for blodpropp (dyp venetrombose, lungeemboli eller trombose i venene i netthinnen).
- Dersom du har hatt cerebrovaskulære hendelser (for eksempel slag), eller legen din har fortalt deg at du har høy risiko for å få et.
- Hvis du har leversykdommer.
- Dersom du lider av brystkreft, ettersom det er utilstrekkelig erfaring med bruk av Optruma hos kvinner med denne sykdommen.
- Dersom du får oral østrogenoterapi.

Det er usannsynlig at Optruma vil gi blødning fra underlivet. Enhver form for blødning fra underlivet mens du bruker Optruma er derfor ikke forventet. Du bør få dette undersøkt av legen din.

Optruma behandler ikke overgangsaldersymptomer, slik som hetetokter.

Optruma senker total kolesterol og LDL ("dårlig") kolesterol. Generelt sett forandres ikke triglyserider eller HDL ("godt") kolesterol. Hvis du imidlertid har brukt østrogen tidligere og har hatt forhøyede triglyserider, skal du snakke med legen din før du tar Optruma.

#### **Optruma inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har laktoseintoleranse bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

#### **Bruk av andre legemidler sammen med Optruma**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke noen andre legemidler, inkludert reseptfrie, fordi forskjellige legemidler kan ha innvirkning på hverandre.

Dersom du tar digitalispreparater for hjertet eller blodfortynnende legemidler slik som warfarin for å fortynne blodet, kan det være nødvendig for legen din å justere dosen på disse legemidlene.

Dersom du tar kolestyramin skal du fortelle legen din om dette, fordi du da kan få lavere effekt av Optruma. Kolestyramin brukes vanligvis som et lipidsenkende legemiddel.

#### **Graviditet og amming**

Optruma skal kun brukes av postmenopausale kvinner og må ikke tas av kvinner som fremdeles kan få barn. Optruma kan skade ditt ufødte barn.

Bruk ikke Optruma dersom du ammer fordi legemidlet muligens utskilles i morsmelk.

#### **Kjøring og bruk av maskiner:**

Raloksifen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **3. Hvordan du bruker Optruma**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen er en tablett daglig. Det spiller ingen rolle når på dagen du tar tablett, men det vil hjelpe deg å huske å ta tablett dersom du tar den til samme tid hver dag. Du kan ta tablett med eller uten mat.

Tablettene skal svelges.

Svelg tablettene hel. Dersom du ønsker det kan du ta tablettene sammen med et glass vann. Ikke del eller knus tablettene før du tar dem. En delt eller knust tablett smaker vondt, og det er mulig at du da ikke får i deg korrekt dose.

Legen din vil fortelle deg hvor lenge du skal fortsette å ta Optruma. Det er mulig at legen din også vil anbefale deg å ta kalk- og vitamin D-tilskudd.

#### **Dersom du tar for mye av Optruma**

Informér legen din eller apoteket. Dersom du tar for mye av Optruma kan du få leggkramper og svimmelhet.

#### **Dersom du har glemt å ta Optruma**

Ta en tablett så snart du husker det og fortsett deretter som før. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Optruma**

Snakk med legen din før du gjør dette. Det er viktig at du fortsetter behandlingen så lenge som legen foreskriver legemidlet. Optruma kan behandle eller forebygge osteoporose kun hvis du fortsetter å ta tablettene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Flesteparten av de bivirkninger som er sett ved bruk av Optruma har vært milde.

Svært vanlige bivirkninger (hos mer enn 1 av 10 brukere) er:

- Høyt blodtrykk (vasodilatasjon)
- Influensalignende symptomer
- Mage/tarm-symptomer som kvalme, oppkast, magesmerter og urolig mage
- Forhøyet blodtrykk

Vanlige bivirkninger (hos 1 til 10 brukere av 100) er:

- Hodepine inkludert migrene
- Kramper i bena
- Hovne hender, føtter og ben (perifert ødem)
- Gallesten
- Utslett
- Milde brystsymptomer som smerte, hevelse og ømhet.

Mindre vanlige bivirkninger (hos 1 til 10 brukere av 100) er:

- Økt risiko for blodpropp i bena (dyp venetrombose)
- Økt risiko for blodpropp i lungene (pulmonal embolisme)
- Økt risiko for blodpropp i øynene (retinal venetrombose)
- Rødhet og smerter i hud omkring vener (overflatisk tromboflebitt i vener)
- Blodpropp i arterie (for eksempel slag), inkludert økt risiko for å dø av slag
- Reduksjon i antall blodplater

I sjeldne tilfeller kan nivået av leverenzymmer i blodet stige under behandling med Optruma.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Optruma**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen. Må ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Optruma**

- Virkestoffet er raloksifenhydroklorid. Hver tablett inneholder 60 mg raloksifenhydroklorid som tilsvarer 56 mg raloksifen.
- Hjelpesoffer i Optruma tablettene er:

Tablettkjerne: Povidon, polysorbat 80, laktose, laktosemonohydrat, krysspovidon, magnesiumstearat.

Tablettedrasjering: Titandioksid (E171), polysorbat 80, hypromellose, makrogol 400, karnaubavoks.

Blekk: Skjellakk, propylenglykol og indigotin (E132).

### **Hvordan Optruma ser ut og innholdet i pakningen:**

Optruma er hvite, ovale, filmdrasjerte tabletter som er merket med nummeret 4165. De er pakket i blister eller plastbokser. Blisterpakningene inneholder 14, 28 eller 84 tabletter. Boksene inneholder 100 tabletter. Ikke alle pakninger blir nødvendigvis markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

- Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid), Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.:

**België/ Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf.: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: +34-91-663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

A. Menarini  
Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21412 66 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 7378800

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.