

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Raloxifene Teva 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid, vilket motsvarar 56 mg raloxifen fri bas.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita filmdragerade, ovala, tabletter, präglade med "60" på ena sidan och "N" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Det har visats att incidensen av vertebrala frakturer, men ej av höftfrakturer, reduceras signifikant.

Vid val av behandling av den postmenopausala kvinnan med raloxifen eller andra terapier inklusive östrogener skall hänsyn tas till menopausala symtom, effekter på uterus- och bröstvävnader samt kardiovaskulära för- och nackdelar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett dagligen. På grund av sjukdomens natur är raloxifen avsett för långtidsbehandling.

Tillskott av kalcium och vitamin D rekommenderas i regel till kvinnor med lågt intag av föda.

Äldre:

Ingen dosjustering behövs för äldre.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Raloxifen bör inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Till patienter med måttligt och lindrigt nedsatt njurfunktion bör raloxifen användas med försiktighet.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Raloxifen bör inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population:

Raloxifen ska inte ges till barn. Det finns ingen relevant indikation för raloxifen hos barn.

Administreringssätt

Oral administrering.

Tabletten kan intas när som helst under dagen och oberoende av måltider.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Skall inte användas av fertila kvinnor.

Pågående eller anamnes på venös tromboembolism (VTE) inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos.

Leverinsufficiens inkluderande gallstas.

Svår njurinsufficiens.

Uterin blödning av okänd etiologi.

Raloxifen skall inte användas av patienter med tecken eller symtom på endometriecancer, eftersom säkerheten i denna patientgrupp inte har studerats tillräckligt.

4.4 Varningar och försiktighet

Raloxifen associeras med en ökad risk för venös tromboembolism som är likartad den risk som rapporterats vid pågående hormonell substitutionsterapi. Hos patienter där det föreligger risk för venös tromboembolism skall, oavsett orsak, risk/nyttabalansen särskilt beaktas. Behandlingen skall avbrytas vid tillstånd eller sjukdom som leder till långvarig immobilisering. Utsättande skall ske så snart som möjligt efter att sjukdomen debuterat eller tre dagar innan immobiliseringen börjar. Behandlingen skall inte återinsättas innan det utlösande tillståndet avklingat och patienten åter är fullt rörlig.

I en studie på postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser visades att raloxifen inte påverkade incidensen av hjärtinfarkt, akut koronarsyndrom som krävde sjukhusvård, total mortalitet, inkluderande total kardiovaskulär mortalitet, eller stroke, jämfört med placebo. Hos kvinnor som fick raloxifen rapporterades emellertid ett ökat antal dödsfall på grund av stroke. Frekvensen dödsfall på grund av stroke var 1,5 per 1000 kvinnor per år för placebo, jämfört med 2,2 per 1000 kvinnor per år för raloxifen. Hänsyn bör tas till detta vid förskrivning av raloxifen till postmenopausala kvinnor med stroke i anamnesen eller andra väsentliga riskfaktorer för stroke, såsom transitorisk ischemisk attack eller förmaksflimmer.

Ingenting tyder på att raloxifen ger upphov till proliferation av endometriet. Varje uterin blödning under raloxifen-behandling är oväntad och skall utredas fullständigt av specialist. De två vanligaste diagnoserna i samband med uterin blödning under behandling med raloxifen var endometriatrofi och benigna endometriepolyper. Hos postmenopausala kvinnor som fått raloxifen under 4 år rapporterades 0,9 % benigna endometriepolyper jämfört med 0,3 % hos kvinnor som erhållit placebo.

Raloxifen metaboliseras huvudsakligen i levern. Enstaka doser av raloxifen givna till patienter med cirrhos och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) gav plasmakoncentrationer av raloxifen cirka 2,5 gånger kontrollgruppens. Ökningen var korrelerad till koncentrationen av totalt bilirubin. I avvaktan på ytterligare data angående effekt och säkerhet hos patienter med leverinsufficiens, bör raloxifen inte användas av denna patientgrupp. Nivåerna av totalt S-bilirubin, γ -glutamyltransferas, alkalisk fosfatas, ALAT och ASAT skall, om förhöjda värden observeras, noga följas under behandlingen.

Begränsade kliniska data tyder på att raloxifen kan ha samband med en markant ökning av serumtriglycerider hos patienter med tidigare oral östrogeninducerad hypertriglyceridemi ($> 5,6$ mmol/l). Hos patienter med denna sjukdomshistoria bör serumtriglycerider mätas under behandling med raloxifen.

Säkerheten av raloxifen hos patienter med bröstcancer har inte studerats tillräckligt. Inga data finns tillgängliga från samtidig användning av raloxifen och medel som används vid behandling av tidig

eller avancerad bröstcancer. Därför skall raloxifen endast användas för behandling eller förebyggande av osteoporos efter det att behandlingen av bröstcancer, inklusive adjuvant terapi, har avslutats.

Samtidig administrering av raloxifen och systemiska östrogener rekommenderas inte eftersom säkerhetsdata för sådan användning är begränsade.

Raloxifen minskar varken vasodilatation (värmevallningar) eller andra övergångsbesvär som beror på brist på östrogener.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering med antingen kalciumkarbonat eller andra antacida innehållande aluminium- eller magnesiumhydroxid påverkar inte absorptionen av raloxifen.

Samtidig administrering av raloxifen och warfarin förändrar inte farmakokinetiken hos någon av substanserna. Smärre sänkningar av protrombintiden har dock observerats. Om raloxifen ges samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat skall protrombintiden därför följas. Effekterna på protrombintid kan dröja flera veckor om raloxifen sätts in under pågående antikoagulationsbehandling med kumarinpreparat.

Raloxifen givet som engångsdos påverkar ej farmakokinetiken för metylprednisolon.

Raloxifen påverkar inte AUC för digoxin vid steady-state-koncentration. Den maximala plasmakoncentrationen av digoxin ökade med mindre än 5 %.

Förändring i plasmakoncentrationerna av raloxifen vid samtidig tillförsel av andra läkemedel utvärderades i de kliniska studierna. Frekvent förekommande, samtidigt givna läkemedel inkluderade paracetamol, icke-steroida antiinflammatoriska medel (exempelvis acetylsalicylsyra, ibuprofen och naproxen), orala antibiotika, H1-antagonister, H2-antagonister och bensodiazepiner. Samtidig administrering av dessa medel hade ingen kliniskt relevant effekt på plasmakoncentrationerna av raloxifen.

Samtidigt bruk av vaginala östrogenpreparat medgavs under de kliniska prövningarna, i de fall atrofiska, vaginala symtom förelåg. Det förekom inget ökat bruk hos raloxifen-patienterna jämfört med placebogruppen.

Raloxifen interagerade ej med proteinbindningen av warfarin, fenytoin eller tamoxifen *in vitro*.

Raloxifen skall inte ges samtidigt med kolestyramin (eller andra anjonbytarresiner), som signifikant reducerar absorptionen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen.

De maximala koncentrationerna av raloxifen reduceras vid samtidig administrering av ampicillin. Eftersom den totala absorptionen och eliminationshastigheten för raloxifen inte påverkas, kan raloxifen dock administreras samtidigt med ampicillin.

Raloxifen ger en smärre ökning av koncentrationerna av hormonbindande globuliner inkluderande steroidhormonbindande globulin (SHBG), tyroxinbindande globulin (TBG) och kortikosteroidbindande globulin (CBG) med åtföljande ökning av de totala hormonkoncentrationerna. Dessa förändringar påverkar inte koncentrationerna av fria hormoner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Raloxifen är enbart avsett för postmenopausala kvinnor.

Raloxifen skall inte användas av fertila kvinnor. Raloxifen kan orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Om detta läkemedel av misstag används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen, skall hon informeras om den möjliga risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om raloxifen passerar till bröstmjölk. Behandling med raloxifen kan därför inte rekommenderas till ammande kvinnor. Raloxifen kan påverka barnets utveckling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Raloxifen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Översikt av säkerhetsprofilen

Den kliniskt mest betydelsefulla biverkningen som rapporterats hos postmenopausala kvinnor efter behandling med raloxifen är venös tromboembolism (se avsnitt 4.4) som inträffat hos mindre än 1 % av behandlade patienter.

b. Översikt av biverkningar i tabellform

Nedanstående tabell visar de biverkningar och deras förekomst som observerats i de studier för behandling och förebyggande som genomförts på mer än 13 000 postmenopausala kvinnor, med tillägg av biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen. Behandlingstiden var i dessa studier mellan 6 och 60 månader. Merparten av biverkningarna har vanligen inte krävt terapiavbrott.

Frekvens av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen har beräknats med utgångspunkt från placebo-kontrollerade kliniska prövningar (som innefattar totalt 15 234 patienter, 7 601 behandlade med raloxifen 60 mg och 7 633 med placebo) hos postmenopausala kvinnor med osteoporos, eller med fastställd koronar hjärtsjukdom (CHD), eller med ökad risk för koronar hjärtsjukdom, utan att jämföra med frekvensen av dessa biverkningar i placebogrupperna.

Terapiavbrott p g a biverkningar gjordes under profylaxstudierna av 10,7 % av de 581 raloxifen-behandlade patienterna, jämfört med 11,1 % av de 584 placebo-behandlade patienterna. I behandlingsstudierna avbröts behandlingen p g a biverkningar av 12,8 % av de 2557 raloxifen-behandlade patienterna och av 11,1 % av de 2 576 placebo-behandlade patienterna.

Följande klassificering vid angivande av biverkningar har använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet <i>Mindre vanliga:</i> Trombocytopeni ^a
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga:</i> Huvudvärk, inkluderande migrän ^a <i>Mindre vanliga:</i> Stroke med dödlig utgång
Blodkärl <i>Mycket vanliga:</i> Vasodilatation (värmevallningar) <i>Mindre vanliga:</i> Venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism, retinal ventrombos, ytlig ventromboflebit, artäremboli ^a
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga:</i> Gastrointestinala symtom ^a som illamående, kräkningar, buksmärta, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga:</i> Utslag ^a
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Vanliga:</i> Vadkramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Vanliga:</i> Lindriga bröstsymtom ^a som smärta, svullnad och ömhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga:</i> Influensaliknande symtom

<i>Vanliga:</i> Perifera ödem
Undersökningar
<i>Mycket vanliga:</i> Förhöjt blodtryck ^a

^aTermer införda baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktionen.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Frekvensen av vasodilatation (värmevallningar) var något förhöjd vid raloxifen-behandling jämfört med placebo-behandling (i profylaxstudierna 2-8 år postmenopausalt 24,3 % för raloxifen och 18,2 % för placebo; i behandlingsstudierna, patientmedelålder 66 år, 10,6 % för raloxifen och 7,1 % för placebo). Denna biverkning var vanligast under de 6 första månaderna av behandlingen och debuterade sällan efter denna tidsperiod.

I en studie på 10 101 postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser (RUTH) var förekomsten av vasodilatation (värmevallningar) 7,8 % hos de raloxifen-behandlade patienterna och 4,7 % hos de placebo-behandlade patienterna.

I de placebokontrollerade studierna med raloxifen vid osteoporos förekom venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos i en frekvens av ca 0,8 % eller 3,22 fall per 1 000 patientår. Hos patienter behandlade med raloxifen observerades en relativ risk på 1,60 (konfidensintervall 0,95-2,71) jämfört med patienter behandlade med placebo. Risken för tromboembolytisk sjukdom var störst under de fyra första behandlingsmånaderna. Ytlig ventromboflebit uppträdde i en frekvens lägre än 1 %.

Venösa tromboemboliska händelser förekom i RUTH-studien i en frekvens av cirka 2,0 % eller 3,88 fall per 1 000 patientår i raloxifengruppen och 1,4 % eller 2,70 % per 1 000 patientår i placebogruppen. Risken (hazard ratio) för venös tromboembolism var 1,44 (1,06-1,95) i RUTH-studien. Ytlig ventromboflebit förekom i en frekvens av 1 % i raloxifengruppen och 0,6 % i placebogruppen.

I RUTH-studien påverkade inte raloxifen incidensen av stroke jämfört med placebo. Däremot rapporterades ett större antal dödsfall på grund av stroke i gruppen som behandlades med raloxifen. Frekvensen av stroke med dödlig utgång var 2,2 per 1 000 kvinnor per år för raloxifen jämfört med 1,5 per 1 000 kvinnor per år för placebo (se avsnitt 4.4). Under en genomsnittlig uppföljningsperiod på 5,6 år avled 59 (1,2%) raloxifen behandlade kvinnor på grund av stroke jämfört med 39 (0,8%) kvinnor behandlade med placebo.

En annan biverkning var vadramp (5,5 % för raloxifen och 1,9 % för placebo under profylaxstudierna, respektive 9,2 % för raloxifen och 6,0 % för placebo under behandlingsstudierna). I RUTH-studien observerades vadramp hos 12,1 % av de raloxifen-behandlade patienterna och hos 8,3 % av de placebo-behandlade patienterna.

Influensaliknande symtom sågs hos 16,2 % av de raloxifen-behandlade patienterna och hos 14,0 % av de placebo-behandlade patienterna.

Frekvensen av perifera ödem var inte statistiskt signifikant ökad ($p > 0,05$), men uppvisade en signifikant, dosberoende trend. Frekvensen var 3,1 % för raloxifen och 1,9 % för placebo under profylaxstudierna respektive 7,1 % för raloxifen och 6,1 % för placebo under behandlingsstudierna.

Perifera ödem förekom i RUTH-studien hos 14,1 % av de raloxifen-behandlade patienterna och hos 11,7 % av de placebo-behandlade patienterna, vilket var statistiskt signifikant. Något sänkta trombocytvärden (6-10 %) har rapporterats vid raloxifen-behandling i de placebokontrollerade kliniska studierna av osteoporos med raloxifen.

Sällsynta fall av måttligt förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT har rapporterats. Ett orsakssamband kan inte uteslutas. Motsvarande frekvens av ökade värden förekom hos placebogruppen.

I en studie (RUTH) med postmenopausala kvinnor med dokumenterad koronar hjärtsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser observerades ytterligare en biverkning, kolelitiasis, i en frekvens av 3,3 % för de raloxifen-behandlade patienterna och 2,6 % för de placebo-behandlade patienterna. Ingen statistiskt signifikant skillnad förelåg i frekvens kolecystektomi mellan raloxifen (2,3 %) och placebo (2,0 %).

Raloxifen (n = 317) jämfördes i kliniska studier med hormonell substitutionsterapi (HRT) given som kontinuerlig (n = 110) eller cyklisk (n = 205) kombinationsbehandling. Frekvensen av bröstsymtom och uterina blödningar var signifikant lägre hos dem som behandlades med raloxifen än i någon av de grupper som erhöll HRT.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I några kliniska studier har dagliga doser av 600 mg getts i 8 veckor och 120 mg i 3 år. Inga fall av överdosering med raloxifen har rapporterats under de kliniska studierna.

Symtom som benkramp och yrsel har rapporterats hos vuxna patienter, som tog mer än 120 mg vid ett enda intagstillfälle.

Vid oavsiktlig överdosering hos barn under 2 år har den högsta rapporterade dosen varit 180 mg. Hos barn var symtomen vid oavsiktlig överdosering ataxi, yrsel, kräkningar, hudutslag, diarré, tremor och värmekänsla med rodnad samt förhöjt värde på alkaliskt fosfat.

Den högsta överdosen har varit cirka 1,5 g. Inga dödsfall i samband med överdosering har rapporterats.

Det finns ingen specifik antidot mot raloxifenhydroklorid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv östrogenreceptormodulator. ATC-kod: G03XC01

Verkningsmekanism och Farmakodynamisk effekt

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptormodulator (SERM) med selektiva agonist- eller antagonisteffekter på vävnad som påverkas av östrogen. Raloxifen fungerar som agonist på ben och delvis på kolesterolmetabolism (minskning i total- och LDL-kolesterol), dock ej på hypotalamus eller på uterus- och bröstvävnad.

Raloxifens biologiska aktivitet utövas, liksom hos östrogen, genom bindning med hög affinitet till östrogenreceptorer och reglering av genuttryck. Denna bindning ger upphov till differentierade uttryck av multipla östrogenreglerade gener i olika vävnader. Nya data tyder på att östrogenreceptorn kan reglera genuttrycket på minst två olika sätt, vilka är ligand-, vävnads- och/eller genspecifika.

a) Effekter på skelettet

Den minskning i östrogennivå som inträffar vid menopause, leder till en markant ökning av benresorption, förlust av benmassa och risk för fraktur. Förlusten av benmassa sker speciellt snabbt under de första 10 åren efter menopause eftersom nybildningen av ben inte motsvarar de resorptiva

förlusterna. Andra riskfaktorer som kan leda till utveckling av osteoporos innefattar tidig menopaus, osteopeni (minst en standardavvikelse under "peak bone mass"), tunn kroppsbyggnad, kaukasiskt eller asiasiskt ursprung samt familjär förekomst av osteoporos. Hormonell substitutionsterapi motverkar i regel den excessiva benresorptionen. Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos minskar raloxifen incidensen av vertebrala frakturer, bevarar benmassan och ökar bentätheten (BMD).

Raloxifen är, baserat på dessa riskfaktorer och med hänsyn till den höga livstidsrisken för osteoporotiska frakturer, avsett för förebyggande behandling av osteoporos under de första 10 åren efter menopaus för kvinnor som har en BMD i ryggraden mellan 1,0 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för en ung normalpopulation. Raloxifen är dessutom avsett för behandling av osteoporos eller etablerad osteoporos hos kvinnor med en BMD i ryggraden på 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för en ung normalpopulation och/eller med vertebrala frakturer och då oavsett BMD.

i) Incidens av frakturer. I en studie av 7 705 postmenopausala kvinnor med en medelålder på 66 år och med osteoporos eller osteoporos med fraktur, minskade 3 års behandling med raloxifen incidensen av vertebrala frakturer med 47 % (relativ risk 0,53, konfidensintervall 0,35-0,79, $p < 0,001$) respektive 31 % (relativ risk 0,69, konfidensintervall 0,56-0,86, $p < 0,001$). 45 kvinnor med osteoporos eller 15 kvinnor med osteoporos med fraktur behövde behandlas 3 år för att förhindra en eller flera vertebrala frakturer. Behandling med raloxifen under 4 år minskade incidensen av vertebrala frakturer med 46 % (relativ risk 0,54, konfidensintervall 0,38-0,75) hos patienter med osteoporos och med 32 % (relativ risk 0,68, konfidensintervall 0,56-0,83) hos patienter med osteoporos med en existerande fraktur. Under enbart det fjärde året reducerade raloxifen risken för ny vertebral fraktur med 39 % (relativ risk 0,61, konfidensintervall 0,43-0,88). Effekt på extravertebrala frakturer har inte visats. Från det fjärde till det åttonde året tilläts samtidig behandling med bisfosfonat, kalcitonin och fluorider och alla patienter i denna studie erhöll tillägg av kalcium- och D-vitamin.

I RUTH-studien noterades kliniska frakturer totalt som en sekundär endpoint. raloxifen reducerade incidensen av kliniska vertebrala frakturer med 35 % jämfört med placebo (riskförhållande 0,65, konfidensintervall 0,47-0,89). Dessa resultat kan ha påverkats av skillnader i BMD och vertebrala frakturer vid studiens början. Ingen skillnad noterades mellan behandlingsgrupperna vad beträffar incidens av nya extravertebrala frakturer. Under hela studieperioden tilläts samtidig användning av andra benaktiva läkemedel.

ii) Bentäthet (BMD). Effekten hos raloxifen givet en gång dagligen till postmenopausala kvinnor i ålder upp till 60 år med eller utan uterus, studerades under en behandlingsperiod på två år. Kvinnorna hade varit postmenopausala i 2 till 8 år. Tre studier inkluderade 1 764 postmenopausala kvinnor som behandlades med raloxifen eller placebo, i båda fallen med samtidigt tillägg av kalcium. I en av dessa studier hade kvinnorna genomgått hysterektomi. Raloxifen gav signifikanta öknings av BMD mätt på höftben och ryggrad samt total mängd mineraliserad vävnad i kroppen jämfört med placebo. Denna ökning bestod i regel av en ökning på 2 % av BMD jämfört med placebo. En likartad ökning av BMD sågs i behandlingsstudierna där raloxifen administrerades i upp till 7 år. I de profylaktiska studierna var den andel av försökspersonerna som under raloxifen-behandlingen erfor en ökning respektive minskning i BMD vad gäller ryggrad 63 % respektive 37 % samt vad gäller totalt höftben 71 % respektive 29 %.

iii) Kalciumkinetik. Raloxifen och östrogen påverkar benremodellering och kalciummetabolism på ett likartat sätt. Raloxifen gav upphov till minskad benresorption och en förskjutning mot positiv kalciumbalans på i genomsnitt 60 mg per dag, framförallt orsakad av en minskad kalciumförlust i urin.

iv) Histomorfometri (benkvalitet). I en studie som jämförde raloxifen med östrogen, var ben från patienter behandlade med båda läkemedlen histologiskt normalt, utan tecken på mineraliseringsdefekter, filten eller mörkfibros.

Raloxifen minskar benresorptionen. Denna effekt på ben visar sig som en minskning av benomsättningsmarkörer i serum och urin, minskning i benresorption baserat på kinetiska studier med märkt kalcium, ökning av BMD och minskning av frakturincidens.

b) Effekter på lipidmetabolism och kardiovaskulär risk

Kliniska studier visade att en daglig dos på 60 mg raloxifen signifikant sänkte totalkolesterol (3-6 %) och LDL-kolesterol (4-10 %). Kvinnor med de högsta, ursprungliga kolesterolvärdena erfor störst minskning. HDL-kolesterol och triglyceridkoncentrationerna ändrades inte signifikant. Efter 3 års behandling minskade raloxifen fibrinogen (6,71 %). I behandlingsstudien krävde, jämfört med placebo, signifikant färre raloxifen-behandlade patienter insättning av lipidsänkande behandling.

Behandling med raloxifen i 8 år påverkade inte signifikant risken för kardiovaskulära incidenser hos patienter i behandlingsstudien på osteoporos. I RUTH-studien erhöles samma resultat; raloxifen påverkade inte incidens av hjärtinfarkt, akut koronarsyndrom som krävde sjukhusvård, stroke eller total mortalitet, inkluderande total kardiovaskulär mortalitet, jämfört med placebo (för förhöjd risk av stroke med dödlig utgång, se avsnitt 4.4).

Den relativa risken för venös tromboembolisk sjukdom vid behandling med raloxifen var 1,60 (konfidensintervall 0,95-2,71) jämfört med placebo och 1,0 (konfidensintervall 0,3-6,2) vid jämförelse med östrogen eller hormonell substitutionsterapi. Risken för tromboembolisk sjukdom var störst under de fyra första månaderna av behandlingen.

c) Effekter på endometrium och bäckenbotten

I kliniska prövningar stimulerades inte det postmenopausala endometriet av raloxifen. Jämfört med placebo, orsakade raloxifen varken stänklödning, blödning eller endometriehyperplasi. Nära 3 000 undersökningar med transvaginalt ultraljud (TVU) på 831 kvinnor från alla dosgrupper utvärderades. Raloxifen-behandlade kvinnor visade genomgående en endometrietjocklek som inte gick att särskilja från placebogruppens. Efter tre års behandling observerades en minst 5 mm ökning av endometriets tjocklek, mätt med transvaginalt ultraljud, hos 1,9 % av de 211 kvinnor som behandlades med 60 mg raloxifen dagligen jämfört med 1,8 % av de 219 kvinnor som fick placebo. Det förelåg heller inte någon skillnad mellan raloxifen- och placebogrupperna vad gäller förekomsten av rapporterade uterina blödningar.

Endometriebiopsier tagna efter sex månaders behandling med 60 mg raloxifen dagligen uppvisade ett endometrium utan proliferation hos samtliga patienter. I en studie med doser av raloxifen motsvarande 2,5 gånger den rekommenderade dagliga dosen, förelåg heller inte några tecken på endometrieproliferation eller förstoring av uterus.

I behandlingsstudien gjordes under 4 år årliga mätningar av endometriets tjocklek hos en subgrupp av patienter (1 644 patienter). Endometriets tjocklek hos raloxifen-behandlade kvinnor skiljde sig efter 4 års behandling inte från utgångsvärdena. Ingen skillnad observerades i incidensen av vaginala blödningar (stänklödning) eller vaginala flytningar mellan raloxifen-behandlade och placebo-behandlade kvinnor. Färre raloxifen-behandlade kvinnor jämfört med placebo-behandlade krävde kirurgiskt ingrepp på grund av livmoderframfall. Säkerhetsdata från 3 års raloxifen-behandling tyder inte på ökad förslappning av muskulaturen i bäckenbotten och behov av bäckenbottenoperation vid behandling med raloxifen.

Raloxifen ökade inte risken för endometrie- eller ovariecancer efter 4 år. Hos postmenopausala kvinnor som fått raloxifen under 4 år, rapporterades 0,9 % benigna endometriepolyper jämfört med 0,3 % hos kvinnor som erhållit placebo.

d) Effekter på bröstvävnad

Raloxifen stimulerar inte bröstvävnad. Det förelåg ingen skillnad med avseende på frekvens och svårighetsgrad av bröstsymtom (ingen svullnad, spänning och bröstsmärta) mellan raloxifen och placebo i någon av de placebokontrollerade studierna.

Under de 4 år som behandlingsstudien på osteoporos pågick (inkluderande 7 705 patienter) minskade raloxifen-behandling jämfört med placebo risken för bröstcancer totalt sett med 62 % (relativ

risk 0,38, konfidensintervall 0,21-0,69), risken för invasiv bröstcancer med 71 % (relativ risk 0,29, konfidensintervall 0,13-0,58) och risken för invasiv östrogenreceptorpositiv bröstcancer med 79 % (relativ risk 0,21, konfidensintervall 0,07-0,50). Raloxifen påverkar ej risken för östrogenreceptornegativ bröstcancer. Dessa observationer stödjer slutsatsen, att raloxifen inte har någon egen östrogen agonistverkan på bröstvävnad.

e) Effekter på den kognitiva funktionen

Inga negativa effekter har setts på den kognitiva funktionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Raloxifen absorberas snabbt efter oralt intag. Vid peroral tillförsel absorberas cirka 60 %. Den presystemiska glukuronideringen är omfattande. Absoluta biotillgängligheten av raloxifen är 2 %. Tid till maximal plasmakoncentration samt biotillgänglighet är beroende av metabolismen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen och dess glukuronidmetaboliter.

Distribution

Raloxifen distribueras i hög grad i kroppen. Distributionsvolymen är inte dosberoende. Raloxifen binds starkt till plasmaproteiner (98-99 %).

Metabolism

Raloxifen genomgår betydande förstapassagemetabolism till glukuronidkonjugaten raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid och raloxifen-6, 4'-diglukuronid. Inga andra metaboliter har påvisats. Raloxifen utgör mindre än 1 % av de sammanlagda koncentrationerna av raloxifen och glukuronidmetaboliter. Raloxifennivåerna upprätthålls genom enterohepatisk cirkulation, vilket ger en halveringstid i plasma på 27,7 timmar.

Resultat från tillförsel av enstaka orala doser ger relevant information för upprepad dosering. Ökad dos av raloxifen resulterar i en något mindre än proportionell ökning av den totala exponeringen (AUC).

Eliminering

Huvuddelen av en dos raloxifen och dess glukuronidmetaboliter utsöndras inom fem dagar och återfinns huvudsakligen i faeces och till mindre än 6 % i urin.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens - Mindre än 6 % av den totala dosen elimineras i urinen. I en populationsfarmakokinetisk studie resulterade en 47 %-ig minskning av kreatininclearance, justerad för "lean body mass", i en minskning av clearance för raloxifen på 17 % och på 15 % för konjugatet.

Leverinsufficiens - Farmakokinetiken vid enstaka doser av raloxifen till patienter med cirros och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) har jämförts med den hos friska. Koncentrationen av raloxifen i plasma var cirka 2,5 gånger högre än i kontrollgruppen och var korrelerad till bilirubinkoncentrationerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en två års karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökning av ovarietumörer med ursprung i granulosa/thecaceller hos honor givna hög dos (279 mg/kg/dag). Systemisk exponering (AUC) av raloxifen i denna grupp var ungefär 400 gånger högre än hos postmenopausala kvinnor som givits 60 mg. I en 21-månaders karcinogenicitetsstudie på mus, erhöles en ökad incidens testikulära intersticiecellstumörer samt prostata-adenom och adenokarcinom hos handjur givna 41 eller 210 mg/kg och av prostatiskt leiomyoblastom hos handjur som fått 210 mg/kg. Bland mushonor som fått 9 till 242 mg/kg (motsvarande 0,3-32 gånger AUC på människa) sågs en ökad incidens av ovarietumörer innefattande både benigna och maligna tumörer med ursprung i granulosa/thecaceller och benigna

tumörer med ursprung i epitelceller. Hondjuren i dessa studier behandlades under den reproduktiva delen av sin levnad, när deras ovarier var verksamma och mycket mottagliga för hormonell stimulering. I motsats till de ytterst receptiva ovarierna i denna gnagarmodell är ovarierna hos människa relativt okänsliga för reproduktiv, hormonell stimulering efter menopaus.

Raloxifen visade ingen gentoxicitet i något av det omfattande batteri av tester som använts.

De observerade effekterna på reproduktion och utveckling hos djur överensstämmer med den farmakologiska profilen för raloxifen. Vid doser på 0,1 till 10 mg/kg/dag störde raloxifen estruscyklerna hos råtthonor under behandling, men fördröjde inte fertila parningar efter behandlingens slut och minskade endast marginellt kullstorleken, förlängde dräktigheten och förändrade tidpunkterna för den neonatala utvecklingen. Vid tillförsel under preimplantationsperioden, fördröjde och förhindrade raloxifen embryointplantationen, vilket resulterade i förlängd dräktighet och minskad kullstorlek men utvecklingen från födelse till avvänjning påverkades inte. Teratologistudier utfördes på kanin och råtta. Abortering och låg frekvens av ventrikelseptumdefekt ($\geq 0,1$ mg/kg) och hydrocefali (≥ 10 mg/kg) observerades hos kanin. Hos råtta förekom fördröjd fosterutveckling, vågformade revben och håligheter i njurarna (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen är ett potent antiöstrogen i råttuterus och förhindrade tillväxt av östrogenberoende mammatumörer hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Magnesiumstearat

Povidon (K30)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid

Dragéhölje:

Polydextros (E1200)

Titandioxid (E171)

Hypromellos (E464)

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transperant PVC/PVdC – Aluminium blisterförpackning. Förpackningsstorlekar 14, 28 och 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nedeländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/627/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 april 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 06 februari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Tidsplanen för inlämnande av PSURar för Raloxifene Teva ska följa tidsplanen för inlämnande av PSURar för referensprodukten.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- ***Riskhanteringsplan***

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Raloxifene Teva 60 mg filmdragerade tabletter
raloxifenhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid, motsvarande 56 mg raloxifen fri bas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Svälj tabletterna hela.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/627/001 14 filmdragerade tabletter
EU/1/10/627/002 28 filmdragerade tabletter
EU/1/10/627/003 84 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Raloxifene Teva 60 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Raloxifene Teva 60 mg filmdragerade tabletter
raloxifenhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Raloxifene Teva 60 mg filmdragerade tabletter raloxifenhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Raloxifene Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Raloxifene Teva
3. Hur du tar Raloxifene Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Raloxifene Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Raloxifene Teva är och vad det används för

Raloxifene Teva används för att behandla och förebygga benskörhet hos kvinnor efter menopaus. Raloxifene Teva minskar risken för benbrott i ryggraden hos kvinnor som efter menopaus lider av benskörhet. Någon minskad risk för höftfrakturer har inte visats.

Hur Raloxifene Teva fungerar

Raloxifene Teva tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM). När en kvinna når menopaus, sjunker nivåerna av det kvinnliga könshormonet, östrogen. Raloxifene Teva härmar några av de goda effekterna av östrogen efter menopausen.

Benskörhet är en sjukdom som gör att ditt skelett blir tunt och bräckligt - denna sjukdom är speciellt vanlig hos kvinnor efter menopaus. Även om inga symtom märks i början, gör benskörhet att risken för benbrott ökar, speciellt i ryggrad, höfter och handleder. Benskörhet kan också orsaka ryggvärk, minska kroppslängden och ge en böjd rygg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Raloxifene Teva

Ta inte Raloxifene Teva

- om du är allergisk mot raloxifen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om det fortfarande finns möjlighet att du kan bli gravid. Raloxifene Teva kan skada ditt ofödda barn.
- om du behandlas eller har behandlats för blodproppar (proppar i benen, lungorna eller i ögats näthinna)
- om du har en leversjukdom (exempelvis skrumplever, något nedsatt leverfunktion eller gulsot vid gallbesvär).
- om du utan känd orsak får en blödning från underlivet. Då måste din läkare undersöka dig.
- om du har en pågående livmodercancer, eftersom erfarenheten är begränsad från behandling med Raloxifene Teva av kvinnor med denna sjukdom.
- om du har svåra njurproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Raloxifene Teva:

- om du är orörlig under en tid såsom rullstolsbunden, i behov av att läggas in på sjukhus eller att vara sängliggande för att tillfriskna efter en operation eller efter en oväntad sjukdom
- om du får östrogenbehandling
- om du har bröstcancer, eftersom erfarenheten är begränsad från behandling med Raloxifene Teva av kvinnor med denna sjukdom
- om du har haft någon skadlig händelse i hjärnan (t.ex. stroke) eller om din läkare har sagt till dig att du löper stor risk att få en sådan.
- om du har leverbesvär, eftersom det inte finns tillräckligt med erfarenhet från personer med leverbesvär. Om du har leverbesvär och din läkare ändå rekommenderar behandling, kan du behöva ta vissa blodprover under behandlingen.

Det är osannolikt att Raloxifene Teva ger blödningar från underlivet. Därför är en underlivsblödning när du tar Raloxifene Teva oväntad. Du ska då låta din läkare undersöka dig.

Raloxifene Teva hjälper inte mot övergångsbesvär, som t ex värmevallningar.

Raloxifene Teva sänker totalkolesterol och LDL-kolesterol (det "onda" kolesterolet). Vanligtvis påverkar Raloxifene Teva inte triglycerider eller HDL-kolesterol (det "goda" kolesterolet). Du ska emellertid tala med din läkare innan du använder Raloxifene Teva om du tidigare tagit östrogen och erhållit extremt förhöjda triglyceridvärden.

Andra läkemedel och Raloxifene Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar läkemedel som innehåller digitalis för hjärtat eller antikoagulantia för att förtunna blodet, t.ex. warfarin, kan din läkare behöva ändra doserna av dessa läkemedel.

Tala om för din doktor om du tar kolestyramin, som huvudsakligen används som ett lipidsänkande läkemedel.

Graviditet och amning

Raloxifene Teva är enbart till för kvinnor vars menstruationer helt upphört och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn. Raloxifene Teva kan skada ditt ofödda barn.

Ta inte Raloxifene Teva under amning, eftersom läkemedlet kan gå över i bröstmjölk.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Raloxifene Teva har ingen eller försumbar inverkan på din förmåga att köra bil eller att använda maskiner.

3. Hur du tar Raloxifene Teva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett per dag. Det spelar ingen roll när på dagen du tar tabletten, men det är lättare att komma ihåg läkemedlet genom att ta tabletten vid samma tid varje dag. Du kan ta tabletten med eller utan föda.

Tabletterna är för oral användning.

Raloxifene Teva tabletter sväljes hela, antingen med eller utan vatten.

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du ska fortsätta att ta Raloxifene Teva. Läkaren kan även råda dig att äta kalciumtabletter och D-vitamin.

Om du har tagit för stor mängd av Raloxifene Teva

Kontakta läkare eller apotekspersonal. Om du har tagit för stor mängd av Raloxifene Teva kan det hända att du får kramp i benen och får yrsel.

Om du har glömt att ta Raloxifene Teva

Ta en tablett så snart du kommer ihåg att göra det och fortsätt sedan som vanligt. Ta inte en dubbel dos för att ersätta en glömd dos.

Om du slutar att ta Raloxifene Teva

Sluta inte att ta Raloxifene Teva utan att först tala med din läkare.

Det är viktigt att du fortsätter att ta Raloxifene Teva så som läkaren föreskriver. Raloxifene Teva kan bara behandla eller förebygga din benskörhet om du fortsätter att ta tabletterna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar av Raloxifene Teva har varit lindriga.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- värmevallningar (vasodilatation)
- influensasymtom
- symtom från mag-tarm kanalen såsom illamående, kräkningar, buksmärta och obehagskänsla i magen
- ökat blodtryck

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- huvudvärk inklusive migrän
- kramp i vaderna
- svullnad i händer, fötter och ben (perifert ödem).
- gallsten
- utslag
- lättare bröstsymtom som smärta, svullnad och ömhet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- ökad risk för blodproppar i benen (djup ventrombos)
- ökad risk för blodproppar i lungorna (lungemboli)
- ökad risk för blodproppar i ögonen (retinal ventrombos)
- huden runt en ven blir röd och öm (ytlig venös tromboflebit)
- blodpropp i en artär (t ex stroke, och en ökad risk att dö i stroke)
- minskad mängd trombocyter i blodet

I sällsynta fall kan nivåerna av leverenzymerna öka i blodet vid behandling med Raloxifene Teva.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella**

rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Raloxifene Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är raloxifenhydroklorid. Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg raloxifenhydroklorid motsvarande 56 mg raloxifen.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Pregelatiniserad stärkelse (majs), magnesiumstearat, povidon (K30), kolloidal vattenfri kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid.
Dragering: Polydextros (E1200), titandioxid (E171), hypromellos (E464), makrogol 4000.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala och präglade med ”60” på ena sidan och ”N” på den andra.

Raloxifene Teva 60 mg finns i förpackningsstorlekar på 14, 28 och 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare:

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.