

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Raloxifen STADA 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 1,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ovala, vita tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Raloxifen Stada är indicerat för 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 Stada eller andra terapier, inklusive östrogener, skall hänsyn tas till menopausala symtom, effekter på uterus- och bröstvävnad samt kardiovaskulära för- och nackdelar (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos är en tablett dagligen, vilken kan intas när som helst under dagen och oberoende av måltider. Ingen dosjustering behövs för äldre. På grund av sjukdomens natur är raloxifen avsedd för långtidsbehandling.

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

Användning vid nedsatt njurfunktion:

Raloxifen Stada 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.

Användning vid nedsatt leverfunktion:

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ska inte användas av fertila kvinnor.
- Pågående eller anamnes på venös tromboembolism (VTE) inkluderande djup ventrombos, lungembolism och retinal ventrombos.

- Nedsatt leverfunktion, inkluderande gallstas
- Svårt nedsatt njurfunktion
- Uterin blödning av okänd etiologi.

Raloxifen ska 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 förknippas med en ökad risk för venös tromboembolism som liknar den risk som rapporterats vid pågående hormonell substitutionsterapi. Hos patienter där det föreligger risk för venös tromboembolism ska, oavsett orsak, risk/nyttabalansen särskilt beaktas. Behandlingen ska avbrytas vid tillstånd eller sjukdom som leder till långvarig immobilisering. Utsättande ska ske så snart som möjligt efter att sjukdomen debuterat eller tre dagar innan immobiliseringen börjar.

Behandlingen ska inte återinsättas innan det utlösande tillståndet avklingat och patienten åter är fullt rörlig.

I en studie på postmenopausala kvinnor med dokumenterad kranskärslssjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser påverkade raloxifen inte 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 1 000 kvinnor per år för placebo, jämfört med 2,2 per 1 000 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.

Raloxifen har inte visats ge upphov till endometrietillväxt. All eventuell 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 endometrieatrofi och benigna endometriepolyper. Hos postmenopausala kvinnor som fått raloxifen under 4 år rapporterades 0,9 % benigna endometriepolyper jämfört med 0,3 % hos kvinnor som fått placebo.

Raloxifen metaboliseras huvudsakligen i levern. Enkeldos av raloxifen givet till patienter med cirrhos och lätt leverinsufficiens (Child-Pugh klass A) gav plasmakoncentrationer av raloxifen på cirka 2,5 gånger kontrollgruppens. Ökningen korrelerade med koncentrationen av totalt bilirubin. I avvaktan på ytterligare data angående effekt och säkerhet hos patienter med leverinsufficiens, bör raloxifen inte användas till denna patientgrupp. Nivåerna av totalt S-bilirubin, gamma-glutamyltransferas, alkaliskt fosfat, ALAT och ASAT ska, om förhöjda värden observeras, följas noggrant under behandlingen.

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

Säkerheten av raloxifen hos patienter med bröstcancer har inte studerats tillräckligt. Det finns inga data 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 östrogenbrist.

Hjälpämnen

Laktos: Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering med antingen kalciumkarbonat eller andra antacida innehållande aluminium eller magnesiumhydroxid påverkar inte systemisk raloxifenexponering.

Samtidig administrering av raloxifen och warfarin förändrar inte farmakokinetiken för någon av substanserna. Smärre sänkningar av protrombintiden har dock observerats och om raloxifen ges samtidigt med warfarin eller andra kumarinderivat ska protrombintiden därför följas. Effekterna på protrombintid kan utvecklas över flera veckor om Raloxifen Stada 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. 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, NSAID (såsom 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 för behandling av atrofiska, vaginala symtom. Det förekom inget ökat bruk hos raloxifen-patienterna jämfört med placebogruppen.

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

Raloxifen bör inte ges tillsammans med kolestyramin (eller andra anjonbytarresiner), eftersom det signifikant reducerar absorptionen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen.

De maximala raloxifenkoncentrationerna 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 könshormonbindande globulin (SHBG), tyroxinbindande globulin (TBG) och kortikosteroidbindande globulin (CBG) med åtföljande ökning av de totala hormonkoncentrationerna. Dessa förändringar påverkar inte koncentrationerna av fritt hormon.

4.6 Graviditet och amning

Raloxifen är endast avsett för postmenopausala kvinnor.

Raloxifen ska 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 behandling med Raloxifen Stada, skall hon informeras om den möjliga risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om raloxifen passerar över i 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 Stada har ingen känd effekt på förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I de studier för behandling och förebyggande av osteoporos som genomförts på mer än 13 000 postmenopausala kvinnor registrerades alla biverkningar. Behandlingstiden var i dessa studier mellan 6 och 60 månader. Merparten av biverkningarna har vanligen inte krävt terapiavbrott.

Terapiavbrott pga. biverkningar gjordes under profylaxstudierna av 10,7 % av de 581 raloxifen-behandlade patienterna, jämfört med 11,1 % av de 584 placebobehandlade patienterna. I behandlingsstudierna avbröts behandlingen pga. biverkningar av 12,8 % av de 2 557 raloxifen-behandlade patienterna och av 11,1 % av de 2 576 placebobehandlade patienterna.

Nedanstående tabell visar de biverkningar som rapporterats under raloxifenbehandling vid kliniska prövningar avseende osteoporos. Följande klassificering 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 ($< 1/10\,000$), okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodkärl <i>Mycket vanliga:</i> Vasodilatation (värmevallningar). <i>Mindre vanliga:</i> Venös tromboembolisk sjukdom inkluderande djup ventrombos, lungembolism, retinal ventrombos. Ytlig ventromboflebit.
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Vanliga:</i> Kramp i benen.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga:</i> Influensaliknande symtom. <i>Vanliga:</i> Perifert ödem.

Frekvensen av vasodilatation (värmevallningar) var något förhöjd vid raloxifenbehandling jämfört med placebobehandling (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 raloxifenbehandlade patienterna och 4,7 % hos de placebobehandlade patienterna.

I alla placebokontrollerade studier 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 tromboembolisk 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 fall 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.

En annan biverkning var kramp i benen (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 kramp i benen hos 12,1 % av de raloxifenbehandlade patienterna och hos 8,3 % av de placebobehandlade patienterna.

Influensaliknande symtom sågs hos 16,2 % av de raloxifenbehandlade patienterna och hos 14,0 % av de placebobehandlade patienterna.

Frekvensen av perifer ödem uppvisade en signifikant, dosberoende trend men var inte statistiskt signifikant förhöjd ($p > 0,05$). 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. Perifer ödem förekom i RUTH-studien hos 14,1 % av de raloxifenbehandlade patienterna och hos 11,7 % av de placebobehandlade patienterna, vilket var statistiskt signifikant.

Något sänkta trombocytvärden (6-10 %) har rapporterats vid raloxifenbehandling i de placebokontrollerade kliniska studierna av osteoporosbehandling med raloxifen.

Sällsynta fall av måttligt förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT har rapporterats. Ett orsakssamband kan inte uteslutas. Motsvarande frekvensökning förekom hos placebogrupper. I en studie (RUTH) med postmenopausala kvinnor med dokumenterad kranskärslsjukdom eller förhöjd risk för koronara händelser observerades ytterligare en biverkning, gallsten, i en frekvens av 3,3 % för de raloxifenbehandlade patienterna och 2,6 % för de placebobehandlade patienterna. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i frekvensen för 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 kvinnor som behandlades med raloxifen än i någon av de grupper som erhöll HRT.

I tabellen nedan redovisas de biverkningar som rapporterats sedan raloxifen började marknadsföras.

Blodet och lymfsystemet <i>Mycket sällsynta:</i> Trombocytopeni.
Magtarmkanalen <i>Mycket sällsynta:</i> Symtom från magtarmkanalen såsom illamående, kräkningar, buksmärtor och dyspepsi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Sällsynta:</i> Perifert ödem.
Undersökningar <i>Mycket sällsynta:</i> Förhöjt blodtryck.
Centrala och perifer nervsystemet <i>Mycket sällsynta:</i> Huvudvärk inklusive migrän.
Hud och subkutan vävnad <i>Mycket sällsynta:</i> Utslag.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Mycket sällsynta:</i> Lindriga bröstsymtom såsom smärta, svullnad och ömhet.
Blodkärl <i>Sällsynta:</i> Venös tromboembolism. <i>Mycket sällsynta:</i> Arteriell tromboembolism.

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Symtom som kramp i benen och yrsel har rapporterats hos vuxna patienter, som tog mer än 120 mg vid samma tillfälle.

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, värmekänsla med rodnad samt förhöjda nivåer av alkaliskt fosfatas.

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

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptormodulator (SERM) med selektiva agonist- eller antagonisteffekter på vävnad som påverkas av östrogen. Raloxifen fungerar som en agonist i benvävnad och som en partiell agonist för kolesterolmetabolism (minskning i total- och LDL-kolesterol), men inte i hypotalamus eller i uterus- och bröstvävnad.

Raloxifens biologiska aktivitet medieras, liksom för 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 genom minst två distinkta signaleringsvägar, vilka är ligand-, vävnads- och/eller genspecifika.

a) Effekter på skelettet

Den minskning i östrogennivå som inträffar vid menopaus, leder till markanta ökningar i benresorption, förlust av benmassa och risk för fraktur. Förlusten av benmassa sker speciellt snabbt under de första 10 åren efter menopaus då nybildningen av ben inte motsvarar de resorptiva förlusterna. Andra riskfaktorer som kan leda till utveckling av osteoporos inkluderar tidig menopaus, osteopeni (minst en standardavvikelse under "peak bone mass"), tunn kroppsbyggnad, kaukasiskt eller asiatiskt ursprung samt familjär förekomst av osteoporos. Hormonell substitutionsterapi motverkar i regel den överdrivna benresorptionen. Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos minskar raloxifen incidensen av vertebrala frakturer, bevarar benmassan och ökar bentätheten.

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

i) Incidens av frakturer:

I en studie där 7 705 postmenopausala kvinnor med en medelålder på 66 år och med osteoporos eller osteoporos med fraktur ingick, 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, $p < 0,001$). För att förhindra en eller flera vertebrala frakturer

skulle 45 kvinnor med osteoporos eller 15 kvinnor med osteoporos med fraktur behöva behandlas i 3 år. Behandling med raloxifen i 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 icke-vertebrala frakturer har inte visats. Från det fjärde till det åttonde behandlingsåret tilläts samtidig behandling med bisfosfonat, kalcitonin och fluorider och alla patienter i denna studie fick kalcium- och D-vitaminskott.

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

ii) Bentäthet (BMD):

Effekten av raloxifen givet en gång dagligen till postmenopausala kvinnor upp till 60 års ålder med eller utan uterus, studerades under en behandlingsperiod på två år. Kvinnorna hade varit postmenopausala i 2 till 8 år. Tre studier har utförts där totalt 1 764 postmenopausala kvinnor som behandlades med raloxifen eller placebo, i båda fallen med samtidigt tillägg av kalcium ingick. I en av dessa studier hade kvinnorna genomgått hysterektomi. Raloxifen gav signifikanta öknings av bentäthet 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 gavs i upp till 7 år. I de profylaktiska studierna var den andel av försökspersonerna som under raloxifenbehandlingen fick ökad respektive minskad BMD mätt i ryggrad 63 % respektive 37 % samt totalt i 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 positiv förskjutning i 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 i båda behandlingsgrupperna histologiskt normala, utan tecken på mineraliseringsdefekter, filtben eller mörkfibros.

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

b) Effekter på lipidmetabolism och kardiovaskulär risk

Kliniska studier har visat att en daglig dos på 60 mg raloxifen signifikant sänker total kolesterol (3-6 %) och LDL-kolesterol (4-10 %). Kvinnorna med de högsta, ursprungliga kolesterolvärdena sänkte sina värden mest. HDL-kolesterol och triglyceridkoncentrationerna ändrades inte signifikant. Efter 3 års behandling hade raloxifen sänkt fibrinogennivåerna (6,71 %). I osteoporosbehandlingsstudien krävde signifikant färre raloxifenbehandlade patienter insättning av lipidsänkande behandling jämfört med de i placebogruppen.

Behandling med Raloxifen i 8 år påverkade inte signifikant risken för kardiovaskulära händelser hos patienter i osteoporosbehandlingsstudien. I RUTH-studien erhöles liknande resultat; raloxifen påverkade inte incidensen för hjärtinfarkt, akut koronarsyndrom som krävde sjukhusvård, stroke eller total mortalitet, inkluderande total kardiovaskulär mortalitet, jämfört med placebo (för information om 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. Den var 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 stänkblödning, blödning eller endometriehyperplasi. Nära 3 000 undersökningar med transvaginalt ultraljud (TVU) på 831 kvinnor från alla dosgrupper utvärderades. Raloxifenbehandlade kvinnor visade genomgående en endometrietjocklek som inte gick att särskilja från placebogrupperna. Efter tre års behandling observerades en ökning på minst 5 mm 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 raloxifendoser 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 patienterna (1 644 patienter). Endometriets tjocklek hos raloxifenbehandlade kvinnor skiljde sig efter 4 års behandling inte från utgångsvärdena. Ingen skillnad observerades i incidensen av vaginala blödningar (stänkblödning) eller vaginala flytningar mellan raloxifenbehandlade kvinnor och placebobehandlade. Färre raloxifenbehandlade kvinnor jämfört med placebobehandlade krävde kirurgiskt ingrepp på grund av livmoderframfall. Säkerhetsdata från 3 års raloxifenbehandling tyder inte på ökad förslappning av muskulaturen i bäckenbotten eller behov av bäckenbottenoperation vid behandling med raloxifen.

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

d) Effekter på bröstvävnad

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

Under de 4 år som osteoporos-behandlingsstudien pågick (inkluderande 7 705 patienter) minskade raloxifenbehandling risken för bröstcancer jämfört med placebo 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 inte risken för östrogenreceptornegativ bröstcancer. Dessa observationer stödjer slutsatsen, att raloxifen inte har någon egen östrogen agonistverkan på bröstvävnad.

e) Effekter på den kognitiva funktionen

Ingen negativ påverkan på den kognitiva funktionen har observerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Raloxifen absorberas snabbt efter oralt intag. Vid peroral tillförsel absorberas cirka 60 % av dosen. Omfattande presystemisk glukuronidering sker. Den absoluta biotillgängligheten av raloxifen är 2 %. $T_{\max}$ och biotillgänglighet är beroende av metabolismen och den enterohepatiska cirkulationen av raloxifen och dess glukuronidmetaboliter.

Distribution

Raloxifen distribueras i hög grad till vävnad. Distributionsvolymen är inte dosberoende. Raloxifen binder i hög utsträckning till plasmaproteiner (98-99 %).

Metabolism

Raloxifen genomgår betydande förstapassagemetabolism till sina glukuronidkonjugat: 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 recirkulation, vilket ger en halveringstid i plasma på 27,7 timmar.

Resultat från tillförsel av orala enkeldoser kan användas för att extrapolera farmakokinetiken för upprepad dosering. Ökning av raloxifendosen resulterar i en något mindre än proportionell ökning av den totala exponeringen (AUC).

Elimination

Huvuddelen av en dos raloxifen och dess glukuronidmetaboliter utsöndras inom fem dagar och återfinns huvudsakligen i faeces. Mindre än 6 % utsöndras via urinen.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

Mindre än 6 % av den totala dosen elimineras i urinen. I en farmakokinetisk populationsstudie resulterade en 47-procentig minskning av kreatininclearance justerad för "lean body mass" i en minskning av clearance för raloxifen på 17 % och på 15 % för raloxifenkonjugat.

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken för en enkeldos 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 korrelerade med bilirubinkoncentrationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en två-års karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en ökning av ovarietumörer med ursprung i granulosa/thecaceller hos honor som fick högdos (279 mg/kg/dag). Systemisk exponering (AUC) för raloxifen i denna grupp var ungefär 400 gånger högre än hos postmenopausala kvinnor som fick en dos på 60 mg. I en 21-månaders karcinogenicitetsstudie på mus, observerades en ökad incidens testikulära interstiecellstumörer, prostataadenom och adenokarcinom hos handjur som fick 41 eller 210 mg/kg och av prostatiskt leiomyoblastom hos handjur som fick 210 mg/kg. Bland mushonor som fick 9 till 242 mg/kg (motsvarande 0,3-32 gånger AUC hos människa) sågs en ökad incidens av ovarietumörer innefattande både benigna och maligna tumörer med ursprung i granulosa/thecaceller och benigna tumörer från 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 det omfattande batteri av tester som utförts.

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 brunstcykeln hos råtthonor under behandling, men fördröjde inte fertila parningar efter behandlingens slut och gav endast marginell minskning av kullstorleken, förlängning av dräktigheten och fördröjning av hållpunkter i den neonatala utvecklingen. Vid tillförsel under preimplantationsperioden, fördröjde och förhindrade raloxifen embryoimplantationen, 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 hydrocefalus (≥ 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:

Natriumstärkelseglykolat
Citronsyramonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat
Poloxamer
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Raloxifen Stada 60 mg filmdragerade tabletter är förpackade i blisterkartor bestående av genomskinlig PVC/PE/PVDC och aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98, 100 och 126 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44938

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-12-02
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-18