

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ellipsvormige, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'X' aan de ene zijde en '57' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Raloxifeen HCl Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling en preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Het is aangetoond dat Raloxifeen HCl Aurobindo de incidentie van vertebrale fracturen significant reduceert, maar niet van heupfracturen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is dagelijks één tablet via orale toediening, die, zonder met de maaltijd rekening te houden, op ieder moment van de dag genomen kan worden. Gezien de aard van het ziekteproces is raloxifeen bestemd voor langdurig gebruik.

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

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor ouderen.

Nierinsufficiëntie:

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

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 2 van 13

Leverinsufficiëntie:

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

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Mag niet worden gegeven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6).

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

Leverinsufficiëntie inclusief cholestasis.

Ernstige nierinsufficiëntie.

Onverklaarde baarmoederlijke bloedingen.

Raloxifeen mag niet worden gebruikt door patiënten met tekenen of symptomen van endometriumkanker omdat de veiligheid bij deze patiënten niet voldoende is bestudeerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

...

In onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met geregistreerde coronaire hartaandoeningen of met een verhoogd risico op coronaire aandoeningen had raloxifeen geen effect op het optreden van een hartinfarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, algehele mortaliteit, met inbegrip van algehele cardiovasculaire mortaliteit, of een beroerte in vergelijking tot placebo. Bij vrouwen was er echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte toegeschreven aan raloxifeen.

Het optreden van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo versus 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifeen (zie rubriek 4.8). Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer raloxifeen wordt voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of andere kenmerkende risicofactoren voor een beroerte, zoals voorbijgaande ischemische aanval of atrium fibrillatie.

Er is geen bewijs van endometriumproliferatie. Elke bloeding van de uterus tijdens de behandeling met raloxifeen is onverwacht en dient volledig onderzocht te worden door een specialist. De twee meest frequente diagnoses die geassocieerd waren met bloedingen van de uterus tijdens het gebruik van raloxifeen waren atrofie van het endometrium en benigne endometriumpoliepen. Bij 0,9% van de

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 3 van 13

postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifeen behandeling ontvingen, werden benigne endometrium-poliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3% van de vrouwen die placebo kregen.

Raloxifeen wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Eenmalige doses raloxifeen toegediend aan patiënten met cirrose en lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) resulteerde in plasmaspiegels van raloxifeen, die ongeveer 2,5 maal die van de controlepersonen waren. Deze toename was evenredig met de totale bilirubineconcentraties. Daarom wordt het gebruik van raloxifeen niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het totaal serumbilirubine, gammaglutamyltransferase, alkalische fosfatase, ALT en AST dienen nauwkeurig te worden gevolgd gedurende de behandeling indien er verhoogde waarden worden waargenomen.

Beperkte klinische gegevens wijzen er op dat raloxifeen bij patiënten met een voorgeschiedenis van een oraal oestrogeen geïnduceerde hypertriglyceridemie (> 5,6 mmol/l) geassocieerd kan zijn met een opvallende toename in serum triglyceriden. Bij patiënten met deze medische voorgeschiedenis dienen de serum triglyceriden te worden gecontroleerd gedurende het gebruik van raloxifeen.

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

De invloed van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen op de raloxifeen-plasmaspiegels werd onderzocht in de preventie- en behandlingsstudies. Tot de geneesmiddelen die vaak tegelijkertijd werden toegediend behoorden: paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen, en naproxen), orale antibiotica, H_1 antagonisten, H_2 antagonisten, en benzodiazepines. Er werden geen klinisch relevante effecten gevonden van combinatie met deze stoffen op de raloxifeen-plasmaspiegels.

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 4 van 13

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

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

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

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

Raloxifeen geeft een geringe verhoging van hormoon-bindende globulineconcentraties, waaronder geslachtshormoon bindende globuline (SHBG), thyroxine-bindende globuline (TBG), en corticosteroïd-bindende globuline (CBG), met bijbehorende toenames van de totale hormoonconcentraties. Deze veranderingen hebben geen invloed op de concentraties vrije hormonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Raloxifeen is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of raloxifeen/raloxifeen metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Klinische toepassing kan derhalve niet worden aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Raloxifeen kan de ontwikkeling van de baby beïnvloeden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

b. Samenvatting van de bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen en frequenties weer die waargenomen werden tijdens behandelings- en preventiestudies bij meer dan 13.000 postmenopauzale vrouwen samen met de bijwerkingen die werden gemeld nadat het product in de handel was gebracht. De duur van de

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr.2111	Pag. 5 van 13

behandeling in deze studies varieerde van 6 tot 60 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen gaven gewoonlijk geen reden om de therapie te stoppen.

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

Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enige bijwerking in de preventiepopulatie trad op bij 10,7% van de 581 met raloxifeen behandelde patiënten, en bij 11,1% van de 584 met placebo behandelde patiënten. Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enig klinisch ongewenste gebeurtenis in de behandelingspopulatie trad op bij 12,8% van de 2557 met raloxifeen behandelde patiënten en bij 11,1% van de 2576 met placebo behandelde patiënten.

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

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

^a Term(en) geïncludeerd op basis van post-marketingervaring.

c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 6 van 13

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

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

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

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

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

Een andere geconstateerde bijwerking was beenkrampen (5,5 % voor raloxifeen en 1,9 % voor placebo in de preventiepopulatie en 9,2 % voor raloxifeen en 6,0 % voor placebo in de behandelingspopulatie).

In de RUTH studie werden beenkrampen gezien bij 12,1 % van de met raloxifeen behandelde patiënten en bij 8,3 % van de met placebo behandelde patiënten.

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

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

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

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 7 van 13

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

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

Er is geen specifiek antidotum voor raloxifenehydrochloride.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve Oestrogeen Receptor Modulator. ATC-code: G03XC01.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 8 van 13

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

a) Effecten op het skelet

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

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

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

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

ii) Botmineraaldichtheid (BMD): De werkzaamheid van raloxifeen eenmaal daags bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd tot 60 jaar met of zonder baarmoeder werd vastgesteld in een behandelperiode van 2 jaar. De vrouwen waren 2 tot 8 jaar postmenopauzaal. Drie studies omvatten 1764 postmenopauzale vrouwen, die behandeld werden met raloxifeen en calcium of calcium suppletie en placebo. Een van deze studies betrof vrouwen, die in het verleden een hysterectomie hadden ondergaan. Raloxifeen veroorzaakte significante toenames in botdichtheid van de heupen en

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 9 van 13

van de wervelkolom, alsook van de totale hoeveelheid lichaamsmineraal massa vergeleken met placebo. Ten opzichte van placebo bedroeg deze toename in BMD in het algemeen 2 %. Een gelijksoortige toename in BMD werd gezien in de behandelingspopulatie die raloxifeen tot en met zeven jaar kreeg. Het percentage personen in de preventieonderzoeken met een toename of afname in BMD was: voor wervelkolom een afname bij 37 %, en een toename bij 63 %; en voor de totale heup een afname bij 29 % en een toename bij 71 %.

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

iv) Histomorfometrie (botkwaliteit). In een vergelijkende studie van raloxifeen met oestrogeen was bot van patiënten die met een van beide behandeld waren histologisch normaal, zonder aanwijzingen voor mineralisatie-defecten, vezelbot of mergfibrose. Raloxifeen vermindert de botresorptie: dit effect op het bot manifesteert zich als afname in serum – en urinespiegels van biochemische markers van de botturnover, afname van de botresorptie gebaseerd op kinetiekstudies met radio-actief calcium, toename in BMD en afname in de incidentie van fracturen.

b) Effect op lipidenmetabolisme en cardiovasculaire risico's

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

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

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

c) Effect op het endometrium en op de bekkenbodem

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

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 10 van 13

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

In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werd de dikte van het endometrium gedurende 4 jaar jaarlijks geëvalueerd bij een subgroep van de studiepopulatie (1644 patiënten). Na 4 jaar behandeling waren de metingen van de endometriumdikte bij de met raloxifeen behandelde vrouwen niet verschillend t.o.v. de uitgangswaarde. Er was geen verschil tussen met raloxifeen en met placebo behandelde vrouwen in de incidentie van vaginale bloedingen (spotting) of vaginale afscheiding. Met raloxifeen behandelde vrouwen hadden minder vaak een chirurgische ingreep nodig voor baarmoederprolaps dan placebo behandelde vrouwen. Veiligheidsdata van 3 jaar behandeling met raloxifeen toont aan dat raloxifeen behandeling geen toename geeft van bekkenbodemperslappening en een chirurgische ingreep aan de bekkenbodem.

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

d) Effect op borstweefsel

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

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

e) Effect op het cognitief functioneren

Er werden geen ongewenste effecten waargenomen ten aanzien van het cognitief functioneren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Raloxifeen wordt uitgebreid gedistribueerd in het lichaam. Het verdelingsvolume is dosisonafhankelijk. Raloxifeen wordt sterk gebonden aan de plasma-eiwitten (98 - 99 %).

Biotransformatie

Raloxifeen ondergaat uitgebreid first-pass metabolisme tot de glucuronide-conjugaten: raloxifeen-4'-glucuronide, raloxifeen-6-glucuronide, en raloxifeen-6, 4'-diglucuronide. Er werden geen andere metabolieten gedetecteerd. Raloxifeen maakt voor minder dan 1 % deel uit de gecombineerde

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 11 van 13

concentraties raloxifeen en glucuronide-metabolieten. Raloxifeen-spiegels worden gehandhaafd door een enterohepatische kringloop, resulterend in een plasma halfwaardetijd van 27,7 uur.

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie - Minder dan 6 % van de totale dosis wordt uitgescheiden in de urine. In een populatie-farmacokinetiekstudie leidde een afname met 47 % van de voor laag lichaamsgewicht aangepaste creatinineklaring tot een afname van 17 % van de raloxifeen-klaring en een afname van 15 % in de klaring van raloxifeen-conjugaten.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, werd een toename gezien van ovariumtumoren van granulosa-cel/theca-cel oorsprong bij de vrouwtjes in de hoge-dosis groep (279 mg/kg/dag). De systemische blootstelling (AUC) aan raloxifeen in deze groep was ongeveer 400 maal die van postmenopauzale vrouwen, die een dosering van 60 mg toegediend kregen. In een carcinogeniteitsstudie van 21 maanden bij muizen was er een toegenomen incidentie van testiculaire interstitiële cel tumoren en prostaatadenomen en adenomacarcinomen bij de mannetjes die 41 of 210 mg/kg ontvingen, en prostaat-leiomyoblastoom bij mannetjes die 210 mg/kg ontvingen. Bij vrouwtjes muizen die 9 tot 242 mg/kg (0,3 tot 32 maal de AUC bij mensen) ontvingen, was de incidentie van ovariumtumoren, inclusief benigne en maligne tumoren van granulosa-cel/theca-cel oorsprong en benigne tumoren van epitheelcel oorsprong verhoogd. De vrouwtjesknaagdieren in deze studies werden behandeld tijdens hun reproductieve levensfase, waarin hun ovaria functioneerden, en zeer gevoelig waren voor hormonale stimulering. In tegenstelling tot de zeer gevoelige ovaria in dit knaagdiermodel, zijn de humane ovaria na de menopauze betrekkelijk ongevoelig voor reproductieve hormonale stimulering.

Raloxifeen was in geen enkele test van de uitgebreide reeks testsystemen genotoxisch.

De geobserveerde reproductieve- en ontwikkelingseffecten in dieren komen overeen met het bekende farmacologische profiel van raloxifeen. Bij doseringen van 0,1 tot 10 mg/kg/dag bij vrouwtjesratten verstoorde raloxifeen tijdens de behandeling de oestrische cycli van vrouwtjesratten, maar vertraagde na stopzetting van de behandeling fertiele paringen niet, en verminderde de worpgroote slechts marginaal, verlengde de duur van de dracht, en veranderde de chronologie van de neonatale ontwikkeling. Wanneer het gegeven wordt tijdens de pre-innestelingsfase vertraagde en verstoorde raloxifeen de innesteling van het embryo, leidend tot een verlengde dracht, en afgenomen worpgroote, maar de ontwikkeling van geboorte tot verspening werd niet beïnvloed. Teratogeniteitsstudies zijn uitgevoerd bij konijnen en ratten. Bij konijnen werden miskramen en een

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 12 van 13

geringe mate van ventriculaire septumdefecten ($\geq 0,1$ mg/kg) en hydrocefalie (≥ 10 mg/kg) gezien. Bij ratten trad retardatie van de foetale ontwikkeling op, zwevende ribben en niercavities (≥ 1 mg/kg).

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
 Crospovidon (Type-A)
 Povidon (K - 30)
 Polysorbaat 80
 Citroenzuur monohydraat
 Magnesiumstearaat

Tablet coating:

Hypromellose
 Titaandioxide (E171)
 Macrogol 400
 Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium folie blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56 en 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117866	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr.2111 Pag. 13 van 13

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Raloxifeen HCl Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten

RVG 117866

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2017

Datum van verlenging van de vergunning: 14 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 april 2022