

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Raloxifen AL 60 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 60 mg Raloxifenydrochlorid. Das entspricht 56 mg Raloxifen.

Sonstiger Bestandteil:

1 Filmtablette enthält 1,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Elliptisch geformte, weiße Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Raloxifen AL ist angezeigt zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebrealen Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.

Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen Raloxifen AL und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Filmtablette täglich, die zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Eine Dosisanpassung bei älteren Patientinnen ist nicht notwendig. Gemäß der Natur des Krankheitsverlaufes ist Raloxifen AL für eine Langzeitbehandlung vorgesehen.

Frauen, die wenig Calcium bzw. Vitamin D mit der Nahrung zu sich nehmen, wird allgemein zu einer Ergänzung geraten.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Raloxifen AL darf nicht von Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3.). Bei Patientinnen mit mäßig und leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist Raloxifen AL mit Vorsicht anzuwenden.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Raloxifen AL darf nicht von Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3.).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Darf nicht von noch gebärfähigen Frauen eingenommen werden.
- Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Ve-

nenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose.

- Eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase
- Schwere Nierenschädigung
- Ungeklärte Uterusblutungen

Raloxifen AL soll bei Patientinnen mit klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms nicht eingesetzt werden, da die sichere Anwendung in dieser Patientinnengruppe bislang nicht ausreichend untersucht wurde.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einnahme von Raloxifen ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden. Dieses ist mit dem Risiko unter der üblichen Hormonersatztherapie vergleichbar. Eine Risiko-Nutzen-Analyse ist notwendig bei Patientinnen, bei denen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse jedweder Ätiologie besteht. Raloxifen AL soll abgesetzt werden, wenn entweder durch unvorhergesehene Krankheit oder durch eine andere Situation eine längere Phase der Immobilisierung eintritt. Dies sollte im Falle der Krankheit unmittelbar, ansonsten 3 Tage vor dem Eintreten der Immobilisierung erfolgen. Die Therapie sollte nicht wieder begonnen werden, bevor die Gründe für das Absetzen beseitigt sind und die volle Mobilität der Patientin wiederhergestellt ist.

In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHK bzw. koronare Ereignisse hatte Raloxifen im Vergleich zu Placebo keinen Effekt auf die Inzidenz von Myokardinfarkten, Hospitalisierungen wegen akuten Koronarsyndroms, auf die Gesamtmortalität (einschließlich der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen) oder die Inzidenz von Schlaganfällen. Bei Patientinnen der Raloxifen-Gruppe verlief ein Schlaganfall jedoch häufiger tödlich. Die Inzidenz tödlich verlaufender Schlaganfälle lag unter Placebo bei 1,5 pro 1.000 Frauen und Jahr im Vergleich zu 2,2 pro 1.000 Frauen und Jahr unter Raloxifen. Diese Studienergebnisse sollten bei der Verordnung von Raloxifen für postmenopausale Frauen mit signifikanten Schlaganfall-Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Vorgeschichte oder Vorhofflimmern berücksichtigt werden.

Es gibt keine Anzeichen für eine Proliferation des Endometriums. Jede Uterusblutung unter Raloxifen AL ist daher unerwartet und bedarf einer vollständigen Abklärung durch einen Facharzt. Die zwei häufigsten Ursachen für unter Raloxifen-Behandlung auftretende Uterusblutungen waren Endometriumsatrophie bzw. gutartige Endometriumpolypen. Nach einer 4-jährigen Raloxifen-Behandlung wurde bei 0,9% der postmenopausalen Patientinnen ein Auftreten gutartiger endometrialer Polypen berichtet. Bei mit Placebo behandelten Frauen betrug die Häufigkeit 0,3%.

Raloxifen wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Einzeldosen von Raloxifen führten bei Patientinnen mit einer Zirrhose

und einer geringen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung A) zu Raloxifen-Plasmaspiegeln, die etwa 2,5-fach über denen der Kontrollgruppe lagen. Der Anstieg korrelierte mit der Gesamt-Bilirubin-Konzentration. Die Anwendung von Raloxifen AL bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen bis die Sicherheit und die Wirksamkeit in dieser Patientinnengruppe weitergehend abgeklärt ist. Das Gesamtbilirubin im Serum, die Gamma-glutamyltransferase, die alkalische Phosphatase, die ALT sowie die AST sollten bei Auftreten erhöhter Werte während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Einige klinische Daten weisen darauf hin, dass bei Patientinnen mit anamnestischer, durch orale Östrogengabe induzierter Hypertriglyceridämie (> 5,6 mmol/l) eine Raloxifen-Behandlung mit einem deutlichen Anstieg der Serum-Triglyceride assoziiert sein kann. Die Triglycerid-Serumspiegel solcher Patientinnen sollten bei Raloxifen-Gabe kontrolliert werden.

Die Sicherheit einer Raloxifen-Gabe bei Patientinnen mit Brustkrebs wurde nicht ausreichend untersucht. Daten über die gleichzeitige Anwendung von Raloxifen und Substanzen, die zur Therapie oder zur adjuvanten Behandlung von früherem oder fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden, liegen nicht vor. Deshalb soll Raloxifen AL zur Osteoporose-Behandlung oder Prävention erst eingesetzt werden, wenn die Behandlung des Brustkrebs, einschließlich der adjuvanten Therapie, abgeschlossen ist.

Da nur begrenzte Informationen zur Sicherheit von Raloxifen bei gleichzeitiger Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen vorliegen, wird dieser kombinierte Einsatz nicht empfohlen.

Raloxifen AL ist nicht wirksam bei vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) oder anderen menopausalen Symptomen, die durch Östrogenmangel hervorgerufen werden.

Die Anwendung von Raloxifen AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Raloxifen AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Raloxifen AL enthält Lactose. Patientinnen mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Calciumcarbonat oder Aluminium- bzw. Magnesiumhydroxid-haltigen Antacida beeinflusst die systemische Verfügbarkeit von Raloxifen nicht.

Die gemeinsame Anwendung von Raloxifen und Warfarin verändert die Pharmakokinetik beider Substanzen nicht. Dennoch ergaben sich leichte Verkürzungen der Prothrombinzeit, weshalb die Prothrombinzeit überwacht werden sollte, wenn Raloxifen gleichzeitig

mit Warfarin oder anderen Kumarinderivaten verabreicht wird.

Auswirkungen auf die Prothrombinzeit können sich über mehrere Wochen hinweg entwickeln, wenn mit einer Raloxifen-Behandlung bei Patientinnen begonnen wird, bei denen schon eine Antikoagulationstherapie mit Kumarinderivaten durchgeführt wird.

Raloxifen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Methylprednisolon.

Raloxifen besitzt keinen Einfluss auf die steady state AUC von Digoxin. C_{max} von Digoxin steigt um weniger als 5%.

Der Einfluss von Begleitmedikationen auf die Plasmakonzentration von Raloxifen wurde in den Studien zur Prävention und Therapie untersucht. Häufig gleichzeitig eingesetzte Arzneimittel waren: Paracetamol, nicht-steroidale Antiphlogistika (wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Naproxen), orale Antibiotika, H_1 -Antagonisten, H_2 -Antagonisten und Benzodiazepine. Es konnten keine klinisch relevanten Effekte auf die Raloxifen-Plasmakonzentration bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Stoffe festgestellt werden.

Während der klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung vaginaler Östrogen-Präparate zur Behandlung lokaler Beschwerden im Bedarfsfall erlaubt. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es bei den mit Raloxifen behandelten Patientinnen zu keiner vermehrten Anwendung.

Raloxifen beeinflusst die Bindungseigenschaften von Warfarin, Phenytoin oder Tamoxifen *in vitro* nicht.

Raloxifen soll nicht zusammen mit Colestyramin (oder anderen Anionen-Austauscherharzen) angewandt werden, da dieses die Resorption und den enterohepatischen Kreislauf von Raloxifen signifikant vermindert.

Die Spitzenkonzentrationen von Raloxifen werden bei gleichzeitiger Gabe von Ampicillin abgeschwächt. Da jedoch der Gesamtumfang der Resorption und die Eliminationsrate des Raloxifens nicht beeinflusst werden, kann Raloxifen gleichzeitig mit Ampicillin verabreicht werden.

Raloxifen führt zu einer mäßigen Konzentrationserhöhung hormonbindender Globuline, wie z.B. solcher, die steroidale Sexualhormone (SHBG), Thyroxin (TBG) und Kortikosteroide (CBG) binden. Dies geht einher mit einem Anstieg der entsprechenden Gesamthormonkonzentrationen. Die Konzentrationen freier Hormone werden durch diese Veränderungen nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Raloxifen AL ist nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen.

Raloxifen AL darf nicht von gebärfähigen Frauen eingenommen werden. Raloxifen kann zur Schädigung des Fetus führen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Wenn dieses Arzneimittel dennoch irrtümlich während der Schwangerschaft eingenommen oder die Patientin

während der Behandlung schwanger wird, ist sie über die Gefahr für den Fetus zu informieren (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Raloxifen in die Muttermilch übergeht. Daher kann seine klinische Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen werden. Raloxifen AL kann die Entwicklung des Babys beeinträchtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Raloxifen hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse aus Studien zur Behandlung und Prävention der Osteoporose mit über 13.000 postmenopausalen Frauen berücksichtigt. Die Behandlungsdauer in diesen Studien betrug 6 bis 60 Monate. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen erforderte im Allgemeinen keine Beendigung der Therapie.

In den Präventionsstudien erfolgten Therapie-Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen bei 10,7% von 581 Raloxifen-Patientinnen und bei 11,1% von 584 Placebo-Patientinnen. In den Therapiestudien erfolgten Therapie-Abbrüche aufgrund unerwünschter klinischer Ereignisse bei 12,8% von 2.557 Raloxifen-Patientinnen und bei 11,1% von 2.576 Placebo-Patientinnen.

Die im Zusammenhang mit der Anwendung von Raloxifen in klinischen Osteoporosestudien beobachteten Nebenwirkungen werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Die folgende Konvention ist für die Klassifikation von unerwünschten Ereignissen verwendet worden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Vasodilatation (Hitzewallungen)
Gelegentlich: Venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Retina-Venenthrombose. Oberflächliche Thrombophlebitiden

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Wadenkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Grippeähnliche Symptome
Häufig: Periphere Ödeme

Das Auftreten von Vasodilatation (Hitzewallungen) war bei Raloxifen-behandelten Patientinnen gegenüber Placebo-behandelten Patientinnen leicht erhöht (klinische Studien zur Osteoporose-Prävention, 2 bis 8 Jahre nach der Menopause: 24,3% bei Raloxifen bzw. 18,2% bei Placebo; klinische Studien zur Osteoporose-Behandlung, mittleres Alter von 66 Jahren: 10,6% bei Raloxifen bzw. 7,1% bei Placebo). Diese Nebenwirkung trat

meist in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf; ein erstmaliges Auftreten nach dieser Zeit war selten.

In einer Studie mit 10.101 postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse (RUTH-Studie) trat Vasodilatation (Hitzewallungen) bei 7,8% der Raloxifen-behandelten und 4,7% der mit Placebo behandelten Patientinnen auf.

Bei allen Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen zu Raloxifen bei Osteoporose traten venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose, in einer Häufigkeit von ungefähr 0,8% oder 3,22 Fällen pro 1.000 Patientenjahre auf. Beim Vergleich von Raloxifen- mit Placebo-behandelten Patientinnen wurde ein relatives Risiko von 1,60 (CI 0,95; 2,71) beobachtet. Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses war in den ersten 4 Monaten der Behandlung am höchsten. Oberflächliche Thrombophlebitiden traten in einer Häufigkeit von weniger als 1% auf.

In der RUTH-Studie traten venöse thromboembolische Ereignisse in der Raloxifen-Gruppe mit einer Häufigkeit von ungefähr 2,0% oder 3,88 Fällen pro 1.000 Patientenjahre und in der Placebo-Gruppe mit einer Häufigkeit von 1,4% oder 2,70 Fällen pro 1.000 Patientenjahre auf. Das relative Risiko für alle venös-thromboembolischen Ereignisse in der RUTH-Studie lag bei $RR = 1,44$ (1,06–1,95). Eine oberflächliche Thrombophlebitis trat mit einer Häufigkeit von 1% in der Raloxifen-Gruppe und 0,6% in der Placebo-Gruppe auf.

Eine weitere Nebenwirkung, die beobachtet wurde, waren Wadenkrämpfe (5,5% bei Raloxifen, 1,9% bei Placebo in den Studien zur Prävention sowie 9,2% bei Raloxifen und 6,0% bei Placebo in den Therapiestudien).

In der RUTH-Studie wurden Wadenkrämpfe bei 12,1% der Raloxifen-Patientinnen und 8,3% der Placebo-Patientinnen beobachtet.

Über einen Grippe-ähnlichen Symptom-Komplex wurde bei 16,2% der mit Raloxifen und bei 14,0% der mit Placebo behandelten Patientinnen berichtet.

Für eine weitere Veränderung, die keine statistische Signifikanz aufwies ($p > 0,05$), zeigte sich eine signifikante Dosisabhängigkeit. Es handelte sich dabei um periphere Ödeme, die in den Präventionsstudien bei Patientinnen unter Raloxifen mit einer Inzidenz von 3,1% und unter Placebo von 1,9%, in den Therapiestudien unter Raloxifen mit einer Inzidenz von 7,1% und unter Placebo von 6,1% auftraten.

In der RUTH-Studie traten periphere Ödeme bei 14,1% der Raloxifen-Patientinnen und 11,7% der Placebo-Patientinnen auf (statistisch signifikant).

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien zu Raloxifen bei Osteoporose fanden sich unter Raloxifen-Behandlung leicht erniedrigte Thrombozyten-Konzentrationen (um 6–10%).

Über seltene Fälle eines mäßigen Anstiegs von AST und/oder ALT, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Raloxifen nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde berichtet. Eine vergleichbare Häufigkeit dieser Ereignisse wurde bei mit Placebo behandelten Patientinnen festgestellt.

In der Studie mit postmenopausalen Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse (RUTH-Studie) fand sich als zusätzliches unerwünschtes Ereignis eine Cholelithiasis bei 3,3% der Raloxifen-Patientinnen und 2,6% der Placebo-Patientinnen. Der Anteil von Cholezystektomien unter Raloxifen (2,3%) war gegenüber Placebo (2,0%) nicht statistisch signifikant verändert.

In einigen klinischen Prüfungen wurde Raloxifen (n = 317) mit einer kontinuierlichen, kombinierten Hormonersatz-Therapie (n = 110) oder mit zyklischer HRT (n = 205) verglichen (hormon replacement therapy = HRT). Die Inzidenz von Beschwerden an der Brust sowie von Uterusblutungen war bei Frauen, die mit Raloxifen behandelt wurden, signifikant niedriger als bei den Frauen unter der jeweiligen Form der HRT-Behandlung.

Seit der Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Periphere Ödeme

Untersuchungen

Sehr selten: erhöhter Blutdruck

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, einschließlich Migräne

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Hautausschlag

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: leichte Brustbeschwerden wie Schmerzen, Vergrößerung und erhöhte Schmerzempfindlichkeit

Gefäßkrankungen

Selten: Venöse thromboembolische Ereignisse

Sehr selten: Arteriell thromboembolische Ereignisse

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einigen klinischen Studien wurden Tagesdosen von bis zu 600 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen sowie 120 mg über einen Zeitraum von 3 Jahren angewendet. Es wurden keine Fälle von Raloxifen-Überdosierungen in den klinischen Studien berichtet.

Bei Erwachsenen, die mehr als 120 mg als Einzeldosis eingenommen hatten, wurde über Wadenkrämpfe und Schwindel berichtet.

Bei versehentlicher Einnahme von Raloxifen durch Kinder unter 2 Jahren betrug die maximale Dosis 180 mg. Dabei wurde über Ataxie, Schwindel, Erbrechen, Ausschlag, Durchfall, Tremor und Hautrötung sowie Anstieg der alkalischen Phosphatase berichtet.

Die höchste Überdosis betrug ca. 1,5 Gramm. Es wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit Überdosierungen berichtet.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Raloxifenhydrochlorid.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren.
ATC-Code: G03XC01

Als ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) besitzt Raloxifen selektive agonistische oder antagonistische Wirkungen auf östrogenempfindliche Gewebe. Es wirkt als ein Agonist auf den Knochen- und teilweise auf den Cholesterinstoffwechsel (Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterins), nicht aber auf Hypothalamus oder auf Uterus- und Brustgewebe.

Die biologischen Wirkungen von Raloxifen werden ebenso wie diejenigen der Östrogene vermittelt, indem es mit hoher Affinität an Östrogenrezeptoren bindet und die Genexpression reguliert. Diese Bindung führt zu einer differenzierten Expression verschiedenartiger östrogenregulierter Gene in unterschiedlichen Geweben. Neuere Untersuchungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Östrogenrezeptor die Genexpression über mindestens zwei verschiedenartige Wege reguliert, die liganden-, gewebs- und/oder genspezifisch sind.

a) Wirkungen auf das Skelett

Das Abfallen des Östrogenspiegels in der Menopause führt zu einem ausgeprägten Anstieg der Knochenresorption, des Knochenabbaus sowie des Frakturrisikos. Der Knochenverlust verläuft in den ersten 10 Jahren nach der Menopause besonders schnell, wenn die kompensatorische Steigerung der Knochenbildung nicht aus-

reicht, um die resorptiven Verluste auszugleichen. Andere Risikofaktoren, die zu einer Osteoporose führen können, umfassen: Frühe Menopause, Osteopenie (mindestens 1 Standardabweichung (SD) unterhalb der Peak Bone Mass), zierliche Körpergestalt, weiße oder asiatische Abstammung sowie Vorkommen von Osteoporose in der Familie. Hormonersatzbehandlungen kehren im Allgemeinen die übermäßige Knochenresorption um. Raloxifen vermindert bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose die Inzidenz vertebraler Frakturen, erhält die Knochenmasse und erhöht die Knochen-dichte (BMD).

Aufgrund dieser Risikofaktoren ist Raloxifen zur Prävention der Osteoporose bei Frauen in den ersten 10 Jahren nach der Menopause angezeigt, deren Wirbelsäulen-BMD 1,0 bis 2,5 SD unterhalb des Referenzwertes gesunder junger Frauen liegt, da bei diesen Frauen ein lebenslanges hohes Risiko osteoporotischer Frakturen besteht.

Ebenso ist Raloxifen zur Behandlung der Osteoporose oder der manifesten Osteoporose bei Frauen, deren Wirbelsäulen-BMD mindestens 2,5 SD unter dem Referenzwert gesunder junger Frauen liegt und/oder die ungeachtet ihrer Knochen-dichte Wirbelfrakturen haben, angezeigt.

Frakturinzidenz:

In einer Studie an 7.705 postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren, reduzierte eine dreijährige Raloxifen-Behandlung die Inzidenz vertebraler Frakturen bei Frauen mit Osteoporose um 47% (RR 0,53; CI 0,35, 0,79; p < 0,001) bzw. bei Frauen mit einer vorbestehenden Fraktur um 31% (RR 0,69; CI 0,56, 0,86; p < 0,001). Das heißt, wenn 45 Frauen mit Osteoporose bzw. 15 Frauen mit Osteoporose und einer schon bestehenden Fraktur 3 Jahre lang mit Raloxifen behandelt werden, können eine oder mehrere vertebrale Frakturen verhindert werden. Eine vierjährige Raloxifen-Behandlung reduzierte die Inzidenz vertebraler Frakturen bei Patientinnen mit Osteoporose um 46% (RR 0,54; CI 0,38, 0,75) bzw. bei Patientinnen mit Osteoporose und einer vorbestehenden Fraktur um 32% (RR 0,68; CI 0,56, 0,83). Allein bezogen auf das vierte Behandlungsjahr reduzierte Raloxifen das Risiko einer neuen vertebralen Fraktur um 39% (RR 0,61; CI 0,43, 0,88). Eine Wirkung auf extravertebrale Frakturen wurde nicht gezeigt. Zwischen dem vierten und achten Jahr war den Patientinnen die gleichzeitige Einnahme von Bisphosphonaten, Calcitonin und Fluoriden erlaubt und alle Patientinnen in dieser Studie erhielten zusätzlich Calcium und Vitamin D.

In der RUTH-Studie wurden alle klinischen Frakturen als sekundäre Endpunkte erfasst. Raloxifen reduzierte das Auftreten klinischer vertebraler Frakturen um 35% im Vergleich zu Placebo (RR 0,65, CI 0,47, 0,89). Diese Ergebnisse können jedoch durch unterschiedliche Ausgangswerte der Knochenmineraldichte und durch Unterschiede bzgl. des vorbestehenden Frakturstatus bei Behandlungsbeginn beeinflusst worden sein. Zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz neuer extravertebraler Fraktu-

ren. Während der gesamten Studiendauer war die gleichzeitige Einnahme anderer den Knochenstoffwechsel beeinflussender Medikamente erlaubt.

Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD):

Die Wirksamkeit von einmal täglich verabreichtem Raloxifen bei postmenopausalen Frauen von bis zu 60 Jahren mit oder ohne Uterus wurde in einer zweijährigen Behandlungsperiode nachgewiesen. Die Frauen waren 2–8 Jahre nach der Menopause. Drei Studien schlossen 1.764 postmenopausale Frauen ein, die mit Raloxifen und Calcium behandelt wurden oder Calcium und Placebo erhielten. In eine dieser Studien wurden nur hysterektomierte Frauen eingeschlossen. Raloxifen führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte der Hüfte und der Wirbelsäule sowie zu einem Anstieg des Gesamtkörpermineralgehaltes. Der Anstieg der Knochendichte (BMD) betrug im Vergleich zu Placebo durchschnittlich 2%. Ein ähnlicher Anstieg der BMD wurde bei den Patientinnen der Therapie-Studien beobachtet, die bis zu sieben Jahre Raloxifen einnahmen. In den Präventionsstudien war der Prozentsatz der Patientinnen, die einen Anstieg bzw. eine Abnahme der BMD während einer Raloxifen-Therapie zeigten, folgendermaßen: Für die Wirbelsäule bei 37% eine Abnahme und bei 63% ein Anstieg, für die Hüfte bei 29% eine Abnahme sowie bei 71% ein Anstieg.

Calciumkinetik:

Raloxifen und Östrogene beeinflussen den Knochenumbau und den Calciumstoffwechsel in ähnlicher Weise. Raloxifen führte zu einer verminderten Knochenresorption und einer positiven Verschiebung der Calciumbilanz um durchschnittlich 60 mg pro Tag, was primär aus verringerten Calciumverlusten im Harn resultierte.

Histomorphometrie (Knochenqualität):

In einer Vergleichsstudie zwischen Raloxifen und Östrogenen war der Knochen unabhängig vom Medikament histologisch normal, ohne einen Hinweis auf Mineralisationsdefekte, Faserknochen oder Knochenmarkfibrose.

Raloxifen vermindert die Knochenresorption:

Dieser Effekt auf den Knochen manifestiert sich in der Abnahme der Konzentration von Knochenstoffwechsell markern in Serum und Urin, in der Abnahme der Knochenresorption – wie Studien zur Radiocalcium-Kinetik zeigen –, sowie durch Zunahme der Knochendichte und Senkung der Frakturinzidenz.

b) Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko

Klinische Studien haben belegt, dass eine Tagesdosis von 60 mg Raloxifen das Gesamtcholesterin (3–6%) sowie das LDL-Cholesterin (4–10%) signifikant reduziert. Bei den Frauen mit dem höchsten Ausgangscholesterinspiegel war die Senkung am ausgeprägtesten. Die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Triglyceriden änderten sich nicht signifikant. Eine dreijährige Raloxifen Behandlung senkte die Fibrinogenkonzentration (6,71%). In Osteoporose-

Behandlungsstudien war bei Raloxifen Patientinnen der Einsatz von Lipidsenkern signifikant seltener erforderlich als bei Placebo-Patientinnen.

Die achtjährige Raloxifen-Therapie in der Studie zur Osteoporosebehandlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko der Patientinnen, kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden. Auch in der RUTH-Studie fand sich kein Effekt von Raloxifen im Vergleich zu Placebo auf die Inzidenz von Myokardinfarkt, Hospitalisierung nach akutem Koronarsyndrom, Schlaganfall oder die Gesamtmortalität einschließlich der kardiovaskulären Mortalität (zur Erhöhung des Risikos eines tödlichen Schlaganfalls siehe Abschnitt 4.4).

Das beobachtete relative Risiko eines venösen thromboembolischen Ereignisses während einer Raloxifen-Behandlung betrug 1,60 (CI 0,95, 2,71) im Vergleich zu Placebo und 1,0 (CI 0,3, 6,2) im Vergleich zu Östrogen oder Hormonersatztherapie. Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses war in den ersten vier Behandlungsmonaten am größten.

c) Wirkungen auf das Endometrium und den Beckenboden

In klinischen Studien zeigte Raloxifen keinen stimulierenden Effekt auf die postmenopausale Gebärmutterinnenwand. Verglichen mit Placebo führte Raloxifen nicht zu Schmierblutungen, Blutungen oder Hyperplasie des Endometriums. Etwa 3.000 transvaginale Ultraschalluntersuchungen (TVU) von 831 Frauen wurden in allen Dosisgruppen ausgewertet. Frauen unter Raloxifenbehandlung zeigten durchgehend eine Endometriumdicke, die von Placebo nicht zu unterscheiden war. Nach einer 3-jährigen Behandlung wurde eine Zunahme der Endometriumdicke von mindestens 5 mm – gemessen durch transvaginalen Ultraschall – bei 1,9% von 211 der mit 60 mg Raloxifen täglich behandelten Frauen festgestellt, im Vergleich zu 1,8% von 219 Frauen, die Placebo erhielten. Es gab zwischen der Raloxifen- und der Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz beobachteter Uterusblutungen.

Durch Biopsien des Endometriums nach 6-monatiger Behandlung mit täglich 60 mg Raloxifen konnte nachgewiesen werden, dass es bei keiner Patientin zu einer Proliferation des Endometriums kam. Zusätzlich ergab sich in einer Studie, in der das 2,5-fache der empfohlenen Tagesdosis von Raloxifen eingesetzt wurde, weder ein Hinweis auf Proliferation des Endometriums noch auf eine Volumenvergrößerung der Gebärmutter.

In den klinischen Studien zur Osteoporose-Behandlung wurde die Endometriumdicke in einer Subgruppe der Studienpopulation (1.644 Patientinnen) über 4 Jahre hinweg jährlich gemessen. Bei Raloxifen-behandelten Frauen zeigten diese Messungen nach 4 Jahren keine Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten. Es bestanden keine Unterschiede zwischen mit Raloxifen- bzw. Placebo-behandelten Frauen bezüglich der Inzidenz von vaginalen Blutungen (Schmierblutungen) oder vaginalem Fluor. Chirurgi-

sche Eingriffe aufgrund eines Descensus uteri waren bei Raloxifen-Patientinnen seltener erforderlich als bei Placebo-Patientinnen. Informationen zur Arzneimittelsicherheit aus 3 Behandlungsjahren zeigen, dass eine Raloxifen-Behandlung nicht das Auftreten von Beckenbodensenkungen und die Anzahl an chirurgischen Eingriffen am Beckenboden erhöht.

Eine 4-jährige Raloxifen-Therapie erhöhte nicht das Endometrium- oder Ovarialkarzinom-Risiko. Bei 0,9% der postmenopausalen Patientinnen, die über 4 Jahre mit Raloxifen behandelt worden waren, wurde das Auftreten gutartiger endometrialer Polypen berichtet, im Vergleich zu 0,3% bei mit Placebo behandelten Frauen.

d) Wirkungen auf die Brustdrüse

Raloxifen hat keine stimulierende Wirkung auf die Brustdrüse. In der Summe aller Placebo-kontrollierten Studien war Raloxifen hinsichtlich Häufigkeit und Schwere von Brustbeschwerden an der Brust nicht von Placebo zu unterscheiden. (keine Schwellungen, keine Schmerzempfindlichkeit und keine Schmerzen in der Brust).

Während der 4 Jahre andauernden klinischen Studie zur Osteoporose-Behandlung mit 7.705 Patienten reduzierte eine Raloxifen-Behandlung im Vergleich zu Placebo das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 62% (RR 0,38; CI 0,21, 0,69). Das Risiko eines invasiven Brustkrebs wurde um 71% (RR 0,29; CI 0,13, 0,58) und das Risiko eines invasiven Östrogen-Rezeptor (ER) positiven Brustkrebs um 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50) gesenkt. Raloxifen beeinflusst nicht das Risiko von ER-negativem Brustkrebs. Diese Beobachtungen unterstützen die Schlussfolgerung, dass Raloxifen keine intrinsische, östrogen-agonistische Wirkung auf die Brustdrüse besitzt.

e) Wirkung auf kognitive Funktionen

Unerwünschte Auswirkungen auf kognitive Funktionen wurden nicht beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Raloxifen wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert (ca. 60 % einer oralen Dosis). Es erfolgt eine ausgeprägte präsystemische Glucuronidierung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Raloxifen beträgt 2%. Die Zeit, bis im Durchschnitt der maximale Plasmaspiegel und die maximale Bioverfügbarkeit erreicht werden, hängt von der systemischen Umwandlung und dem enterohepatischen Kreislauf des Raloxifens und seiner Glucuronid-Metaboliten ab.

Verteilung

Raloxifen wird umfassend im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen ist nicht dosisabhängig. Raloxifen wird zu 98–99% an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Raloxifen unterliegt einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus in die entsprechenden Glucuronid-Konjugate: Raloxifen-4'-glucuronid, Raloxifen-6-glucuronid und Raloxifen-6, 4'-diglucuronid. Andere Metaboliten wurden nicht nachgewiesen. Der Anteil von Raloxifen an der Gesamtkonzentration aus Raloxifen und seinen Glucuronid-

metaboliten beträgt weniger als 10%. Die Raloxifenblutspiegel bleiben durch den enterohepatischen Kreislauf erhalten, was zu einer Plasmahalbwertszeit von 27,7 Stunden führt.

Aus den Ergebnissen nach Einzeldosen von Raloxifen lässt sich die Pharmakokinetik nach Mehrfachdosierung ableiten. Höhere Raloxifendosen führen zu einer Vergrößerung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC), die etwas geringer ausfällt als eine proportionale Vergrößerung.

Ausscheidung

Nach einer Einzeldosis wird der größte Teil von Raloxifen bzw. seiner Glucuronidmetaboliten innerhalb von 5 Tagen ausgeschieden und hauptsächlich in den Faeces gefunden, weniger als 6% werden im Harn ausgeschieden.

Besondere Patientinnengruppen

Patientinnen mit Niereninsuffizienz:

Weniger als 6% der Gesamtdosis wird im Harn ausgeschieden. In einer Pharmakokinetik Studie ergab eine 47%ige Abnahme der Kreatinin-Clearance (auf Normalgewicht umgerechnet) eine 17%ige Abnahme der Raloxifen-Clearance sowie eine 15%ige Abnahme der Clearance von Raloxifen-Konjugaten.

Patientinnen mit Leberinsuffizienz:

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Raloxifen bei Patientinnen mit einer Zirrhose sowie einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klassifizierung A) und Gesunden wurde verglichen. Plasmakonzentrationen von Raloxifen waren ca. 2,5mal höher als in der Kontrollgruppe und korrelierten mit der Bilirubinkonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an weiblichen Ratten wurde bei hoher Dosierung (279 mg/kg/Tag) ein Anstieg von Ovarialtumoren beobachtet, die ihren Ursprung in Granulosa-/Thekazellen hatten. Die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Raloxifen lag in dieser Gruppe ca. 400mal höher als nach einer Dosis von 60 mg bei postmenopausalen Frauen. In einer 21-monatigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von testikulären Interstitialzelltumoren und Prostataadenomen und -adenokarzinomen bei männlichen Tieren nach Dosen von 41 oder 210 mg/kg sowie von Prostata-Leiomyoblastomen bei männlichen Tieren nach Gabe von 210 mg/kg. Bei weiblichen Mäusen beinhaltete eine erhöhte Inzidenz von Ovarialtumoren nach Gabe von 9–242 mg/kg (entsprechend 0,3–32mal der AUC im Menschen) gutartige und bösartige Tumoren, die ihren Ursprung in Granulosa-/Thekazellen hatten, sowie bösartige Epithelzelltumoren. Die weiblichen Nagetiere wurden in diesen Studien während der Fortpflanzungsphase behandelt, in der ihre Ovarien funktionsfähig und höchst empfindlich gegenüber hormoneller Stimulation waren. Im Gegensatz zu den höchst empfindlichen Ovarien in diesem Nagermodell ist das menschliche Ovar nach der Menopause relativ unempfindlich gegenüber hormoneller Stimulation mit Sexualhormonen.

Raloxifen zeigte keine Genotoxizität in irgendeinem der umfassenden Testsysteme, die angewandt wurden.

Die beobachtete Wirkung auf die Fortpflanzung und Entwicklung bei Tieren stimmen mit dem etablierten pharmakologischen Profil von Raloxifen überein. Bei Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg/Tag wurde bei weiblichen Ratten der östrische Zyklus während der Behandlung unterbrochen, dies führte aber nicht zu einer Verzögerung der ovulationsinduzierten Paarungsbereitschaft nach Beendigung der Behandlung und führte nur in geringerem Ausmaß zu einer verringerten Anzahl der Jungen, zu einer Verlängerung der Tragzeit und einer Entwicklungsverzögerung der Neugeborenen. Wenn Raloxifen vor der Nidation gegeben wurde, verzögerte und unterbrach es die Einnistung des Embryos, was zu einer verlängerten Tragzeit und zu einer verringerten Anzahl an Jungen führte. Dagegen wurde die Entwicklung der Nachkommenschaft bis zur Entwöhnung nicht beeinflusst. Teratologie-Studien wurden bei Kaninchen und Ratten durchgeführt. Bei Kaninchen wurden Aborte, eine niedrigere Rate von Ventrikelseptumdefekten ($\geq 0,1$ mg/kg) und Hydrozephalien (≥ 10 mg/kg) beobachtet. Bei Ratten kam es zu einer Verzögerung der fötalen Entwicklung, zu deformierten Rippen und zu einer Nierenkavitation (≥ 1 mg/kg).

Raloxifen erwies sich im Uterus der Ratte als wirksames Antiöstrogen und verhinderte das Wachstum östrogen-abhängiger Mammatumoren bei Ratten und Mäusen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
 Calciumhydrogenphosphat
 Mikrokristalline Cellulose
 Citronensäure-Monohydrat
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Poloxamer 407
 Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz.

Filmüberzug: Opadry OY-LS-28908 II White, bestehend aus
 Hypromellose
 Lactose-Monohydrat
 Macrogol 4000
 Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVDC-Blisterpackung mit Aluminiumfolie.

Originalpackung mit 14, 28 oder 84 Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Str. 19
 D-89150 Laichingen
 Telefon: 07333 9651-0
 Telefax: 07333 9651-6004
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

83290.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 28.09.2012
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 29.12.2017

10. Stand der Information

Dezember 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin