ANSM - Mis à jour le : 01/09/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RALOXIFENE SANDOZ 60 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de chlorhydrate de raloxifène, équivalant à 56 mg de raloxifène base.Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 1,43 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculé blancs, de forme elliptique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RALOXIFENE SANDOZ est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

Lors de la décision du choix de RALOXIFENE SANDOZ ou d'autres thérapeutiques, incluant les œstrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de un comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas. En raison de la nature de la pathologie, RALOXIFENE SANDOZ est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

Femmes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées.

Insuffisance rénale

RALOXIFENE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère, RALOXIFENE SANDOZ doit être utilisé avec prudence.

Insuffisance hépatique

RALOXIFENE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

RALOXIFENE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les enfants, quel que soit leur âge. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de RALOXIFENE SANDOZ dans la population pédiatrique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.
- Ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6).
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
- Insuffisance hépatique y compris cholestase.
- Insuffisance rénale sévère.
- Saignement génital inexpliqué.

RALOXIFENE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux qui est identique à celui rapporté avec le traitement hormonal substitutif (THS). Le rapport bénéfice-risque doit être pris en compte chez les patientes présentant un risque d'accident thrombo-embolique veineux quelle qu'en soit l'étiologie. Le traitement par RALOXIFENE SANDOZ doit être interrompu en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée. Ceci le plus tôt possible ou dans les 3 jours précédant une immobilisation programmée. La reprise du traitement ne pourra avoir lieu qu'après résolution des causes initiales de son arrêt et la reprise d'une mobilité complète.

Dans une étude conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, comparé au placebo, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d'origine cardiovasculaire, ou des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par accident vasculaire cérébral chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par accident vasculaire cérébral a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (vois rubrique 4.8). Ce résultat doit être pris en

compte lors de la prescription du raloxifène chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'autres facteurs de risque importants d'accident vasculaire cérébral, tels qu'un accident ischémique cérébral transitoire ou une fibrillation auriculaire.

Il n'est pas mis en évidence de prolifération endométriale. Tout saignement d'origine génitale survenant en cours de traitement par RALOXIFENE SANDOZ constitue un événement inattendu et devra faire l'objet d'explorations approfondies par un spécialiste. Les deux étiologies les plus fréquemment associées à des saignements d'origine génitale sous raloxifène ont été une atrophie endométriale et des polypes de l'endomètre de nature bénigne. Des polypes bénins de l'endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, comparativement à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

Le raloxifène est principalement métabolisé par le foie. L'administration de doses uniques de raloxifène à des patientes ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) entraîne des concentrations plasmatiques de raloxifène environ 2,5 fois supérieures à celles des témoins. L'augmentation est corrélée aux concentrations de la bilirubine totale. Par conséquent, l'utilisation de RALOXIFENE SANDOZ n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique. La bilirubine sérique totale, les gamma-glutamyl transférases, les phosphatases alcalines, les ALAT et ASAT devront être étroitement surveillées au cours du traitement si des valeurs élevées sont observées.

Des données cliniques en nombre limité suggèrent que chez les patientes ayant un antécédent d'hypertriglycéridémie (> 5,6 mmol/l) induite par des œstrogènes administrés par voie orale, le raloxifène pourrait être associé à une augmentation marquée des triglycérides sériques. Le taux de triglycérides sériques des patientes ayant un tel antécédent doit être surveillé lors de la prise de raloxifène.

La sécurité d'emploi de RALOXIFENE SANDOZ chez les patientes ayant un cancer du sein n'a pas été suffisamment étudiée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante de RALOXIFENE SANDOZ et de produits destinés au traitement du cancer du sein à un stade précoce ou avancé. En conséquence RALOXIFENE SANDOZ peut être utilisé, en traitement ou prévention de l'ostéoporose, seulement si le traitement pour le cancer du sein, incluant les thérapies adjuvantes, est terminé.

Les données de sécurité concernant l'association du raloxifène et des œstrogènes par voie systémique étant limitées, cette association n'est pas recommandée.

RALOXIFENE SANDOZ n'est pas efficace pour diminuer les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) ou les autres symptômes de la ménopause liés à la carence en œstrogènes.

RALOXIFENE SANDOZ contient du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration simultanée d'antiacides contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène.

La co-administration de raloxifène et de warfarine ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits. Cependant, des diminutions modérées du temps de prothrombine ont été observées et, dans l'éventualité d'une administration simultanée du raloxifène avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, le temps de prothrombine devra être surveillé.

Les effets sur le temps de prothrombine peuvent évoluer sur plusieurs semaines si un traitement par RALOXIFENE SANDOZ est débuté chez les patientes qui sont déjà sous traitement

anticoagulant coumarinique.

Le raloxifène n’a pas d’effet sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée en dose unique.

Le raloxifène ne modifie pas l'aire sous la courbe (AUC) à l'équilibre de la digoxine. La Cmax de la digoxine augmente de moins de 5 %.

L'influence de traitements concomitants sur les concentrations plasmatiques du raloxifène a été évaluée au cours des essais cliniques de prévention et de traitement de l’ostéoporose. Les médicaments fréquemment co-administrés étaient : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l’acide acétylsalicylique, l’ibuprofène, et le naproxène), antibiotiques oraux, antagonistes H1, antagonistes H2 et benzodiazépines. Aucun effet clinique pertinent de la co-administration de ces substances sur les concentrations plasmatiques de raloxifène n’a été identifié.

L’utilisation concomitante d’œstrogènes par voie vaginale a été autorisée au cours des essais cliniques lorsqu’il était nécessaire de traiter des symptômes en rapport avec une atrophie vaginale. Leur utilisation n’a pas été plus importante chez les patientes traitées par RALOXIFENE SANDOZ que chez celles sous placebo.

In vitro, le raloxifène n’interagit pas avec la liaison protéique de la warfarine, de la phénytoïne, ou du tamoxifène.

Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d’anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entéro-hépatique du raloxifène.

Les pics de concentration du raloxifène sont diminués en cas d'administration concomitante d'ampicilline. Cependant, étant donné que l'absorption et le taux d'élimination du raloxifène ne sont pas affectés, le raloxifène peut être administré en association avec l'ampicilline.

Le raloxifène augmente modérément les concentrations des globulines fixant les hormones (?hormone-binding globulins?) y compris les globulines fixant les hormones sexuelles ? sex hormone binding globulins ? (SHBG), la globuline fixant la thyroxine ? thyroxine binding globulin ? (TBG) et la globuline fixant les corticostéroïdes ?corticosteroïd binding globulin? (CBG), avec une augmentation correspondante des concentrations hormonales totales. Ces modifications n’affectent pas les concentrations en hormones libres.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

RALOXIFENE SANDOZ ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées.

RALOXIFENE SANDOZ ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer. Le raloxifène peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé par erreur pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle est sous traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir rubrique 5.3.).

Allaitement

L’excrétion du raloxifène/des métabolites du raloxifène dans le lait maternel n’est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Son utilisation n’est donc pas recommandée chez les femmes allaitantes. RALOXIFENE SANDOZ pourrait perturber le développement du nouveau-né.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le raloxifène n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique, rapportés chez les femmes ménopausées traitées par RALOXIFENE SANDOZ, ont été les accidents thrombo-emboliques veineux (voir rubrique 4.4), qui sont survenus chez moins de 1 % des patients traités.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables et les fréquences observées dans les essais de traitement et de prévention, impliquant plus de 13000 femmes ménopausées, et les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation. La durée du traitement dans ces essais se situait entre 6 et 60 mois. La majorité des évènements indésirables n'a habituellement pas nécessité d'arrêt de traitement.

Les fréquences des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été calculées à partir d'essais cliniques versus placebo (comprenant un total de 15 234 patientes, 7601 dans le groupe raloxifène 60 mg et 7633 dans le groupe placebo) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, ou ayant une maladie coronarienne ou un risque accru de maladie coronarienne. Il n'y a pas eu de comparaison avec les fréquences des événements indésirables dans les groupes placebo.

Dans les essais de prévention, les arrêts de traitement dus à un évènement indésirable ont concerné 10,7 % des 581 patientes traitées par raloxifène et 11,1 % des 584 patientes sous placebo. Dans les essais de traitement, les arrêts thérapeutiques dus à un évènement indésirable ont concerné 12,8 % des 2557 patientes traitées par raloxifène et 11,1 % des 2576 patientes sous placebo.

Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1 /100, 1/10), peu fréquents (? 1/1000, 1/100), rares (? 1/10 000, 1/1000), très rares (1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents : thrombocytopénie.[a]

Affections du système nerveux

Fréquents : céphalées incluant la migraine,[a]

Peu fréquents : accidents vasculaires cérébraux fatals.

Affections vasculaires

Très fréquents : vasodilatation (bouffées de chaleur),

Peu fréquents : accidents thrombo-emboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, thromboses veineuses rétiniennes, thrombophlébites veineuses superficielles, accidents thromboemboliques artériels.[a]

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : symptômes gastro-intestinaux[a] tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash cutané.[a]

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : crampes dans les jambes.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents : symptômes mammaires légers [a] tels que douleur, gonflement et tension mammaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : syndrome grippal,

Fréquents : œdème périphérique.

Investigations

Très fréquents : augmentation de la pression artérielle.[a]

[a] Terme(s) inclus sur la base de l'expérience après commercialisation

c. Description de certains effets secondaires

Comparé au groupe placebo, la survenue de vasodilatations (bouffées de chaleur) était modérément augmentée chez les patientes sous raloxifène (dans les essais cliniques de prévention de l'ostéoporose, avec une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans, 24,3 % pour le raloxifène et 18,2 % pour le placebo ; dans les essais cliniques de traitement de l'ostéoporose, avec une moyenne d'âge de 66 ans, 10,6 % pour le raloxifène et 7,1 % pour le placebo). Cet évènement indésirable était plus fréquent au cours des six premiers mois de traitement et survenait rarement de novo après cette période.

Dans une étude conduite chez 10101 femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens (étude RUTH), des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) sont survenues chez 7,8 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 4,7 % des patientes traitées par le placebo.

Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo de traitement de l'ostéoporose par le raloxifène, des accidents thrombo-emboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses rétiniennes, sont survenus avec une fréquence d'environ 0,8 % soit 3,22 cas pour 1000 patientes-année. Un risque relatif de 1,60 (IC : 0,95-2,71) a été observé pour les patientes traitées par raloxifène par rapport au placebo. Le risque d'accidents thrombo-emboliques était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement. Des thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues avec une fréquence inférieure à 1 %.

Dans l'étude RUTH, les accidents thrombo-emboliques veineux sont survenus avec une fréquence approximative de 2,0 % soit 3,88 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe raloxifène et une fréquence de 1,4 % soit 2,70 cas pour 1000 patientes-année dans le groupe placebo. Dans l'étude RUTH, le risque relatif de survenue de l'ensemble des accidents thrombo-emboliques veineux était RR = 1,44, [1,06 – 1,95]. Les thrombophlébites veineuses superficielles sont survenues à une fréquence de 1 % dans le groupe raloxifène et de 0,6% dans le groupe placebo.

Dans l'étude RUTH, le raloxifène n'a pas modifié l'incidence des AVC, comparé au placebo. Néanmoins, il y a eu une augmentation de la mortalité par AVC chez les femmes sous raloxifène. L'incidence de la mortalité par AVC a été de 2,2 pour 1000 femmes-année pour le raloxifène versus 1,5 pour 1000 femmes-année pour le placebo (voir rubrique 4.4). Au cours d'une période de suivi moyenne de 5,6 ans, 59 (1,2 %) femmes traitées par le raloxifène sont décédées en raison d´un AVC, comparativement à 39 (0,8 %) femmes ayant pris le placebo.

Un autre évènement indésirable a été observé : il s'agit de crampes dans les jambes (5,5 % pour raloxifène, 1,9 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de prévention et 9,2 % pour raloxifène, 6,0 % pour le placebo dans la population incluse dans les essais de

traitement).

Dans l'étude RUTH, des crampes dans les jambes ont été observées chez 12,1 % des patientes traitées par le raloxifène et 8,3 % des patientes traitées par le placebo.

Un syndrome grippal a été rapporté par 16,2 % des patientes traitées par raloxifène et 14,0 % des patientes sous placebo.

Un effet a également été observé et considéré comme non statistiquement significatif ($p > 0,05$), mais nettement dose-dépendant. Il s'agit d'un œdème périphérique, qui apparaissait dans la population incluse dans les essais de prévention avec une incidence de 3,1 % sous raloxifène et 1,9 % sous placebo et dans la population incluse dans les essais de traitement avec une incidence de 7,1 % sous raloxifène et de 6,1 % sous placebo.

Dans l'étude RUTH, un œdème périphérique est survenu chez 14,1 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 11,7 % des patientes traitées par le placebo, avec une différence statistiquement significative.

Une faible diminution du nombre de plaquettes (6-10 %) a été rapportée sous raloxifène dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, conduits avec le raloxifène dans l'ostéoporose.

De rares cas d'augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT ont été rapportés sans que puisse être exclue une relation de causalité avec le raloxifène. Ces augmentations ont été observées avec une fréquence identique chez les patientes sous placebo.

Dans une étude (RUTH) conduite chez des femmes ménopausées ayant une maladie coronarienne connue ou un risque accru d'accidents coronariens, un autre effet indésirable, la lithiase biliaire, est survenu chez 3,3 % des patientes traitées par le raloxifène et chez 2,6 % des patientes traitées par le placebo. Les taux de cholécystectomie n'étaient pas statistiquement significativement différents entre le groupe raloxifène (2,3 %) et le groupe placebo (2,0 %).

Des essais cliniques ont comparé le raloxifène (n=317) à un traitement hormonal substitutif (THS) combiné continu (n=110) ou cyclique (n=205). L'incidence des symptômes mammaires et des saignements d'origine utérine était significativement inférieure chez les patientes sous raloxifène par rapport aux patientes sous traitement hormonal substitutif, quel qu'il soit.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dans certains essais cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg pendant 8 semaines et 120 mg pendant 3 ans ont été administrées. Aucun cas de surdosage avec le raloxifène n'a été reporté durant les essais cliniques.

Chez l'adulte, des crampes dans les jambes et des sensations vertigineuses ont été rapportées chez les patientes qui avaient pris plus de 120 mg en une seule prise.

Lors de prises accidentelles chez des enfants âgés de moins de deux ans, la dose maximale rapportée a été de 180 mg. Chez les enfants, les symptômes incluaient : ataxie, sensations vertigineuses, vomissements, rashs cutanés, diarrhées, tremblements, bouffées de chaleur et élévation des phosphatases alcalines.

Le surdosage le plus élevé a été approximativement de 1,5 gramme. Aucun décès associé à un surdosage n'a été rapporté.

Il n’existe pas d’antidote spécifique au chlorhydrate de raloxifène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Modulateur Sélectif de l’Activation des Récepteurs aux Œstrogènes, code ATC : G03XC01.

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

En tant que modulateur sélectif de l’activation des récepteurs aux œstrogènes (MoSARE/SERM), le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Il agit comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l’hypothalamus ou l'utérus ou le sein.

Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des œstrogènes, résultent d’une liaison de haute affinité aux récepteurs aux œstrogènes et d’une régulation de l’expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les œstrogènes dans différents tissus. Des données suggèrent que le récepteur aux œstrogènes peut réguler l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène.

a. Effets sur le squelette

La diminution des taux d’œstrogènes qui se produit au moment de la ménopause, entraîne une nette augmentation de la résorption osseuse, de la perte osseuse et du risque de fracture. La perte osseuse est particulièrement rapide pendant les dix premières années suivant la ménopause, lorsque l'augmentation compensatoire de la formation osseuse est inadaptée pour contrebalancer les pertes dues à la résorption. Les autres facteurs de risque pouvant entraîner le développement de l’ostéoporose incluent : une ménopause précoce, une ostéopénie (au moins 1 DS sous le pic de masse osseuse), un squelette de fine constitution, une origine ethnique caucasienne ou asiatique, des antécédents familiaux d’ostéoporose. Les traitements hormonaux substitutifs inhibent, de manière générale, la résorption osseuse excessive. Chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, raloxifène réduit l’incidence des fractures vertébrales, préserve la masse osseuse et augmente la Densité Minérale Osseuse (DMO).

Sur la base de ces facteurs de risque, la prévention de l’ostéoporose par raloxifène est indiquée pour les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans avec une DMO au rachis comprise entre 1,0 et 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune, en prenant en compte le risque élevé de fractures ostéoporotiques chez ces femmes à ce stade de leur vie. De la même façon, le raloxifène est indiqué pour le traitement de l’ostéoporose ou de l’ostéoporose avérée chez les femmes avec une DMO au rachis de 2,5 DS en dessous de la valeur moyenne de la population normale jeune et/ou avec des fractures vertébrales, quelle que soit la DMO.

i) Incidence des fractures. Dans une étude conduite chez 7705 femmes ménopausées âgées en moyenne de 66 ans et ayant une ostéoporose ou une ostéoporose avec un antécédent de fracture, l’administration de raloxifène pendant 3 ans a réduit respectivement l’incidence des fractures vertébrales de 47 % (Risque Relatif (RR) = 0,53, Intervalle de Confiance (IC) : 0,35-0,79 ; p 0,001) et de 31 % (RR=0,69, IC : 0,56– 0,86 ; p 0,001). Quarante-cinq femmes ostéoporotiques ou 15 femmes ostéoporotiques avec un antécédent fracturaire devront être traitées par raloxifène pendant 3 ans pour prévenir une ou plusieurs fractures vertébrales. Le traitement par raloxifène pendant 4 ans a réduit l’incidence des fractures vertébrales

respectivement de 46 % (RR = 0,54 ; IC : 0,38-0,75) et de 32 % (RR = 0,68 ; IC : 0,56-0,83) chez les patientes ostéoporotiques ou ostéoporotiques avec un antécédent de fracture. Au cours de la quatrième année, le raloxifène a réduit le risque de nouvelle fracture vertébrale de 39 % (RR = 0,61 ; IC : 0,43-0,88). Un effet sur les fractures non vertébrales n'a pas été démontré. De la 4ème à la 8ème année, les patientes ont été autorisées à recevoir un traitement concomitant de type bisphosphonate ou calcitonine ou fluor et toutes les patientes incluses dans cette étude ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

Dans l'étude RUTH, l'ensemble des fractures cliniques ont été recueillies en tant que critère secondaire. Le raloxifène a réduit l'incidence des fractures vertébrales cliniques de 35 % comparé au placebo (Hazard Ratio 0,65, IC : 0,47-0,89). Ces résultats peuvent avoir été influencés, à l'inclusion, par des différences de Densité Minérale Osseuse et de fractures vertébrales. L'incidence des nouvelles fractures non vertébrales n'était pas différente entre les groupes de traitement. Durant toute la durée de l'étude, l'utilisation d'un autre traitement anti-ostéoporotique était autorisée.

ii) Densité Minérale Osseuse (DMO). L'efficacité du raloxifène en prise quotidienne a été établie sur une période de traitement de deux ans chez des femmes ménopausées d'âge inférieur ou égal à 60 ans hystérectomisées ou non. Les femmes avaient une ancienneté de ménopause située entre 2 et 8 ans. Trois essais cliniques ont inclus 1 764 femmes ménopausées traitées soit par raloxifène en association avec du calcium soit par placebo et calcium. Dans l'un de ces essais, les femmes avaient subi une hystérectomie. Le raloxifène a entraîné des augmentations significatives de la densité minérale osseuse de la hanche et du rachis ainsi que de la masse osseuse du corps entier comparé au placebo. En général, cette augmentation de la DMO était de 2 % par rapport au placebo. Une augmentation similaire de la DMO a été observée dans la population incluse dans les essais de traitement ayant reçu jusqu'à 7 ans de traitement par raloxifène. Dans les essais de prévention, le pourcentage de patientes ayant présenté une augmentation ou une baisse de DMO sous raloxifène était : au niveau du rachis, baisse pour 37 % des patientes et augmentation pour 63 %; et au niveau de la hanche totale, baisse pour 29 % des patientes et augmentation pour 71 %.

iii) Cinétique du calcium. Le raloxifène et les œstrogènes ont un effet similaire sur le remodelage osseux et sur le métabolisme calcique. Le raloxifène est associé à une réduction de la résorption osseuse et à un déplacement positif de la valeur moyenne de la balance calcique de 60 mg par jour, dû principalement à une diminution des pertes calciques urinaires.

iv) Histomorphométrie (qualité de l'os). Dans une étude comparant le raloxifène aux œstrogènes, l'os de patientes traitées par l'un ou l'autre produit était normal du point de vue histologique, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ni de fibrose médullaire.

Le raloxifène diminue la résorption osseuse ; cet effet osseux se traduit par une réduction du niveau des marqueurs de remodelage osseux sériques et urinaires, par une réduction de la résorption osseuse observée dans des études de cinétiques de calcium radiomarqué, et par une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures.

b. Effets sur le métabolisme lipidique et sur le risque cardio-vasculaire

Les essais cliniques ont montré que le raloxifène à 60 mg par jour réduit significativement le cholestérol total (3 à 6 %), le LDL-cholestérol (4 à 10 %). Les femmes avec les taux initiaux de cholestérol les plus élevés ont montré les plus fortes réductions. Les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides n'ont pas changé de manière significative. Après 3 ans de traitement, le raloxifène a réduit le fibrinogène (6,71 %). Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose (n=7705 patientes), un nombre significativement plus faible de patientes traitées par raloxifène a eu besoin de débuter une thérapie hypolipémiante par comparaison au placebo.

Le traitement par raloxifène pendant 8 ans n'a pas influencé significativement le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patientes incluses dans l'essai de traitement de

l’ostéoporose. De même, dans l’étude RUTH, comparé au placebo, le raloxifène n’a pas influencé l’incidence des infarctus du myocarde, des hospitalisations pour syndrome coronarien aigu, des accidents vasculaires cérébraux ou de la mortalité globale, y compris de la mortalité globale d’origine cardiovasculaire (pour l’augmentation du risque d’accident vasculaire cérébral fatal voir rubrique 4.4).

Le risque relatif d’accident veineux thrombo-embolique observé sous raloxifène était de 1,60 (IC : 0,95-2,71) par comparaison au placebo, et le risque relatif était de 1,0 (IC : 0,3-6,2) par comparaison aux œstrogènes ou au traitement hormonal substitutif (THS). Le risque d’accident thromboembolique était plus important au cours des quatre premiers mois de traitement.

c. Effets sur l’endomètre et le plancher pelvien

Dans les essais cliniques, le raloxifène n'a pas stimulé l'endomètre post-ménopausique. Par comparaison au placebo, le raloxifène n'a pas été associé à des spottings, des saignements ou des hyperplasies endométriales. Environ 3 000 échographies transvaginales (ETV) ont été évaluées chez 831 patientes, tous groupes confondus. L’épaisseur endométriale des patientes sous raloxifène n’était pas différente de celle des patientes sous placebo. Après 3 ans de traitement, une augmentation de l’épaisseur endométriale d’au moins 5 mm évaluée par échographie transvaginale, a été observée chez 1,9 % des 211 femmes traitées par raloxifène 60 mg/jour en comparaison aux 1,8 % des 219 femmes sous placebo. Il n’y a eu aucune différence entre le groupe raloxifène et le groupe placebo en ce qui concerne l’incidence des saignements d’origine utérine rapportés.

Les biopsies endométriales réalisées après 6 mois de traitement par raloxifène 60 mg/jour ont montré un endomètre de type non prolifératif chez toutes les patientes. De plus, dans un essai utilisant une posologie 2,5 fois supérieure à la posologie recommandée, il n’a pas été mis en évidence de prolifération endométriale ou d’augmentation du volume utérin.

Dans l’essai de traitement de l’ostéoporose, l’épaisseur endométriale a été évaluée tous les ans dans un sous-groupe de patientes (1644 patientes) pendant 4 ans. L’épaisseur endométriale chez les femmes traitées pendant 4 ans par raloxifène n’étaient pas différentes des valeurs initiales. Il n’y a pas eu de différence entre le raloxifène et le placebo en ce qui concerne l’incidence des saignements vaginaux (?spottings?) ou des pertes vaginales. Un nombre plus faible de patientes traitées par raloxifène par comparaison au placebo a eu recours à une intervention chirurgicale pour prolapsus utérin. Les données de tolérance après trois ans de traitement par le raloxifène suggèrent que le traitement par le raloxifène n’augmente pas le relâchement du plancher pelvien et les interventions chirurgicales sur le plancher pelvien.

Après 4 ans, le raloxifène n’a pas augmenté le risque de cancer de l’endomètre ou des ovaires. Des polypes bénins de l’endomètre ont été rapportés chez 0,9 % des femmes ménopausées qui ont reçu du raloxifène pendant 4 ans, par comparaison à 0,3 % chez les femmes qui ont reçu le placebo.

d. Effets sur le tissu mammaire

Le raloxifène ne stimule pas le tissu mammaire. Dans tous les essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes mammaires étaient identiques dans les groupes raloxifène et placebo (pas de gonflement, de tension ou de douleur mammaire).

Au cours des 4 années de l’essai de traitement de l’ostéoporose (n=7705 patientes), le traitement par raloxifène comparé au placebo a réduit le risque de cancer du sein, tous types confondus, de 62 % (RR = 0,38 ; IC : 0,21-0,69), le risque de cancer du sein invasif de 71 % (RR = 0,29 ; IC : 0,13-0,58) et le risque de cancer du sein invasif à récepteurs œstrogéniques positifs (RE+) de 79 % (RR = 0,21 ; IC : 0,07-0,50). Le raloxifène n’a pas d’effet sur le risque de cancer du sein à récepteurs œstrogéniques négatifs (RE-). Ces observations corroborent la conclusion

selon laquelle le raloxifène n’a pas d’activité agoniste œstrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

e. Effet sur les fonctions cognitives

Aucun effet indésirable sur les fonctions cognitives n’a été observé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le raloxifène est rapidement absorbé après administration orale. Environ 60 % de la dose orale est absorbée. La glucuronisation présystémique est importante. La biodisponibilité absolue du raloxifène est de 2 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique moyenne maximale et la biodisponibilité sont fonction de l’interconversion systémique et du cycle entéro-hépatique du raloxifène et de ses métabolites glucuroconjugués.

Distribution

Le raloxifène est largement distribué dans l’organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose. Le raloxifène est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99 %).

Biotransformation

Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugués lors du premier passage : raloxifène-4'-glucuronide, raloxifène-6-glucuronide et raloxifène-6,4’-diglucuronide. Aucun autre métabolite n'a été mis en évidence. Le raloxifène comprend moins de 1 % des concentrations combinées de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entéro-hépatique, donnant une demi-vie plasmatique de 27,7 heures.

Les résultats issus des études de dose orale unique de raloxifène prédisent le profil pharmacocinétique des doses multiples. L’augmentation des doses de raloxifène entraîne une augmentation pratiquement proportionnelle de l’aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC).

Élimination

La majorité d'une dose de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués est excrétée dans les 5 jours et se retrouve essentiellement dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l’urine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Moins de 6 % de la dose totale est éliminée dans l’urine. Dans une étude pharmacocinétique de population, une réduction de 47 % de la clairance de la créatinine ajustée pour la masse maigre a entraîné une diminution de 17 % de la clairance du raloxifène et une diminution de 15 % de la clairance des dérivés conjugués du raloxifène.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d’une dose unique de raloxifène chez des patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe A) a été comparée à celle de sujets

sains. Les concentrations plasmatiques de raloxifène étaient approximativement 2,5 fois supérieures à celles des témoins et corrélées aux concentrations de bilirubine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation des tumeurs ovariennes ayant pour origine les cellules de la granulosa/thèque a été observée chez les femelles recevant des doses élevées (279 mg/kg/jour). La biodisponibilité du raloxifène (AUC) dans ce groupe était environ 400 fois celle des femmes ménopausées recevant une dose de 60 mg. Dans une étude de carcinogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules interstitielles des testicules, des adénomes prostatiques et des adénocarcinomes chez les mâles recevant 41 ou 210 mg/kg, et des leïomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg. Chez la souris femelle, il a été observé une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes chez les animaux recevant 9 à 242 mg/kg (0,3 à 32 fois l'AUC chez l'homme), incluant des tumeurs bénignes ou malignes des cellules de la lignée granulosa/thèque et des tumeurs bénignes des cellules de la lignée épithéliale. Dans ces études les rongeurs femelles ont été traitées durant leur période de reproduction, au moment où leurs ovaires étaient fonctionnels et répondaient fortement aux stimulations hormonales. Contrairement aux ovaires fortement répondeurs dans ce modèle de rongeur, dans l'espèce humaine, l'ovaire après la ménopause est très peu répondeur à la stimulation des hormones de la reproduction.

Les nombreux tests effectués n'ont pas montré d'effet génotoxique du raloxiféne.

Les effets sur la reproduction et le développement observés chez les animaux sont conformes au profil pharmacologique connu du raloxifène. A des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour chez la rate, le raloxifène a interrompu les cycles œstraux des rates pendant le traitement, mais n'a pas retardé les accouplements fertiles après la fin du traitement et a réduit, mais de façon marginale seulement, la taille des portées, augmenté la durée de gestation et altéré la durée des séquences du développement néonatal. Lorsqu'il a été administré pendant la période de pré-implantation, le raloxifène a retardé et interrompu l'implantation de l'embryon, entraînant une gestation prolongée et une portée de taille réduite mais le développement de la naissance au sevrage n'a pas été affecté. Des études de tératogenèse ont été menées chez le lapin et le rat. Chez le lapin, des avortements, des faibles taux de malformations septales ventriculaires (? 0,1 mg/kg) et des hydrocéphalies (? 10 mg/kg) ont été observés. Chez le rat, des retards de développement, des malformations costales et des excavations rénales (? 1 mg/kg) sont apparus.

Le raloxifène est un anti-œstrogène puissant de l'utérus de la rate et a empêché la croissance de tumeurs mammaires œstrogène-dépendantes chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Carboxyméthylamidon sodique (Primogel), acide citrique monohydraté, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique, poloxamère 407, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane (E 171), macrogol/PEG 4000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ

49, AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 221 106 6 0 : 14 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 221 107 2 1 : 28 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 221 108 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 221 109 5 0 : 84 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 221 110 3 2 : 90 comprimés sous plaquettes transparentes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.