

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-RALOXIFENE

(chlorhydrate de raloxifène)

Comprimés de 60 mg

Modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques

Norme Teva

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 25 juillet 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 148378

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr TEVA-RALOXIFENE

(chlorhydrate de raloxifène)

Comprimés de 60 mg

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 60 mg	Lactose <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-RALOXIFENE (chlorhydrate de raloxifène) est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.

Pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, un supplément de calcium et/ou de vitamine D doit être ajouté à l'alimentation si l'apport quotidien est insuffisant.

Une fois posé le diagnostic d'ostéoporose postménopausique, il faut envisager l'instauration d'un traitement pharmacologique conjointement avec un programme éducatif et des modifications du style de vie.

Aucune observation clinique ni aucun résultat de test ne peuvent quantifier avec certitude le risque d'ostéoporose postménopausique. Toutefois, l'évaluation clinique peut aider à identifier les femmes présentant un risque accru. Ascendance blanche ou asiatique, taille mince, carence œstrogénique précoce, tabagisme, consommation d'alcool, alimentation pauvre en calcium, mode de vie sédentaire, antécédents d'une fracture quelconque après l'âge de 40 ans et antécédents familiaux d'ostéoporose comptent parmi les facteurs de risque généralement reconnus. Plus le nombre de facteurs de risque est élevé, plus la probabilité d'ostéoporose postménopausique est élevée. Ces facteurs de risque peuvent être pris en considération avant d'envisager d'utiliser TEVA-RALOXIFENE pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique.

Gériatrie : D'après les données de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, il semble que l'innocuité et l'efficacité soient semblables chez les femmes ménopausées en bas âge et chez les femmes ménopausées plus âgées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de TEVA-RALOXIFENE n'ont pas été étudiées chez les enfants. TEVA-RALOXIFENE ne doit pas être utilisé chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-RALOXIFENE est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer. L'administration de TEVA-RALOXIFENE pendant la grossesse peut être associée à un risque accru de malformations congénitales chez le fœtus.

TEVA-RALOXIFENE est contre-indiqué chez les femmes ayant ou ayant déjà eu des problèmes thromboemboliques veineux tels que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire ou la thrombose des veines rétiniennes.

TEVA-RALOXIFENE est contre-indiqué chez les femmes ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de raloxifène ou aux autres ingrédients du produit. Pour connaître la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Manifestations thromboemboliques veineuses

Les risques et les avantages doivent être soupesés dans le cas des femmes exposées pour une raison ou une autre à la maladie thromboembolique. On doit interrompre le traitement par TEVA-RALOXIFENE au moins 72 heures avant une période d'immobilisation prolongée et pendant cette période (p. ex., convalescence post-chirurgicale, alitement prolongé) et ne le reprendre que lorsque la patiente est pleinement ambulatoire. Dans les essais cliniques, les femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène couraient un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) telles que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Rares ont été les cas de TEV (1,44; 3,32 et 3,63 manifestations signalées pour 1 000 années-personnes avec le placebo, le chlorhydrate de raloxifène à 60 mg/jour et le chlorhydrate de raloxifène à 120 mg/jour, respectivement) dans le cadre des essais sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Le taux d'incidence de TEV signalées dans le cadre de l'étude RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*) était de 2,70 et de 3,88 manifestations pour 1 000 années-personnes avec le placebo et le chlorhydrate de raloxifène 60 mg/jour, respectivement. D'autres manifestations thromboemboliques veineuses peuvent également survenir. La thrombophlébite superficielle, manifestation moins grave, a également été signalée plus souvent avec le chlorhydrate de raloxifène. D'ampleur similaire à celui associé à l'hormonothérapie substitutive, c'est au cours des 4 premiers mois de traitement que le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est le plus élevé.

Accident vasculaire cérébral

Il convient d'évaluer les risques et les avantages du chlorhydrate de raloxifène avant de le prescrire aux femmes ménopausées ayant des antécédents d'AVC ou de facteurs de risque d'AVC importants, tels qu'un accident ischémique transitoire ou la fibrillation auriculaire. L'essai RUTH a évalué les effets du chlorhydrate de raloxifène chez les femmes ménopausées (âge moyen : 67 ans) atteintes d'une maladie cardiaque ou présentant un risque élevé de manifestations coronariennes. L'essai RUTH a démontré une augmentation du nombre de décès dus à un AVC chez les femmes prenant le chlorhydrate de raloxifène par rapport à celles recevant un placebo. La fréquence des décès dus à un AVC a été de 1,5 par 1 000 femmes par année pour le placebo comparativement à 2,2 par 1 000 femmes par année pour le chlorhydrate de raloxifène ($p = 0,0499$). La fréquence des AVC, des infarctus du myocarde, des hospitalisations dues à un syndrome coronarien aigu, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues a été comparable avec le chlorhydrate de raloxifène et avec le placebo.

Emploi chez la femme préménopausée

L'innocuité de TEVA-RALOXIFENE n'ayant pas été établie chez la femme préménopausée, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé dans ce cas.

Troubles hépatiques

Le chlorhydrate de raloxifène a été étudié à raison d'une dose unique chez des patientes qui présentaient une cirrhose de la classe A selon la classification de Child-Pugh et dont la concentration sérique totale de bilirubine se situait entre 0,6 et 2,0 mg/dL (10,3 et 34,2 $\mu\text{mol/L}$). Les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène étaient environ 2,5 fois plus élevées que dans les groupes témoins et présentaient une corrélation avec les concentrations de bilirubine. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de raloxifène n'ont pas été explorées davantage chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou grave.

Généralités

Œstrogénothérapie concomitante : Il existe peu de données concernant l'innocuité de l'administration concomitante de chlorhydrate de raloxifène et d'œstrogènes à action générale ou d'hormonothérapie substitutive (œstrogènes avec ou sans progestatif). Par conséquent, l'utilisation conjointe du chlorhydrate de raloxifène et d'œstrogènes à action générale n'est pas recommandée.

Métabolisme des lipides : Le chlorhydrate de raloxifène abaisse les taux sériques de cholestérol total et de C-LDL de 6 % à 11 %, mais ne modifie pas les taux de C-HDL total et les taux de triglycérides. Le chlorhydrate de raloxifène fait également augmenter le taux de la sous-fraction C-HDL2. Ces effets doivent être pris en compte chez les patientes pouvant nécessiter un traitement contre l'hyperlipidémie. L'administration concomitante de chlorhydrate de raloxifène et d'hypolipidémifiants n'a pas été étudiée.

Endomètre : Tout saignement utérin inexplicé doit être examiné en fonction des indications cliniques.

Sein : Toute anomalie mammaire inexplicée survenant au cours du traitement par TEVA-RALOXIFENE doit être examinée.

Cognition et affect : Tout changement de l'affect et de la fonction cognitive survenant au cours du traitement par TEVA-RALOXIFENE doit être examiné en fonction des indications cliniques.

Hypertriglycéridémie induite par les œstrogènes

Les patientes ayant des antécédents d'hypertriglycéridémie induite par les œstrogènes peuvent présenter une augmentation des taux de triglycérides pendant le traitement par le chlorhydrate de raloxifène. Par conséquent, il faut surveiller les taux de triglycérides chez ces patientes et réévaluer le profil risques-avantages du traitement par TEVA-RALOXIFENE (voir ESSAIS CLINIQUES).

Information à communiquer aux patientes

Afin de s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité de TEVA-RALOXIFENE, le médecin doit informer la patiente des points suivants :

Immobilisation : En raison du risque accru de manifestations thromboemboliques veineuses, on doit interrompre le traitement par TEVA-RALOXIFENE au moins 72 heures avant une période d'immobilisation prolongée (p. ex., convalescence post-chirurgicale, alitement prolongé) et ne le reprendre que lorsque la patiente est pleinement ambulatoire.

Vasodilatation : TEVA-RALOXIFENE ne réduit pas la vasodilatation (bouffées de chaleur) associée à la carence œstrogénique. Chez certaines patientes, une vasodilatation peut survenir au début du traitement par TEVA-RALOXIFENE.

Autres mesures de prévention et de traitement de l'ostéoporose : On doit recommander aux patientes de prendre des suppléments de calcium et/ou de vitamine D si leur apport alimentaire quotidien est insuffisant. Des exercices avec mise en charge doivent être envisagés en plus de la modification de certains comportements comme le tabagisme ou la consommation d'alcool, si cela est nécessaire.

Populations particulières

Hommes : TEVA-RALOXIFENE n'est pas indiqué chez les hommes.

Enfants (< 18 ans) : TEVA-RALOXIFENE ne doit pas être utilisé chez les enfants.

Personnes âgées : Parmi les 7 705 femmes ménopausées ayant participé à l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, 4 621 faisaient partie de la catégorie gériatrique (âgées de plus de 65 ans). Parmi ces dernières, 845 avaient plus de 75 ans. D'après les données de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, il semble que l'innocuité et l'efficacité soient semblables chez les femmes ménopausées en bas âge et chez les femmes ménopausées plus âgées.

Grossesse : TEVA-RALOXIFENE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allaitement : TEVA-RALOXIFENE ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS), car on ignore si le chlorhydrate de raloxifène est excrété dans le lait maternel.

Emploi avant la ménopause

L'innocuité de TEVA-RALOXIFENE n'ayant pas été établie chez les femmes préménopausées, l'emploi de cet agent n'est pas indiqué avant la ménopause.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le temps de Quick doit être mesuré au moment où commence ou prend fin l'administration concomitante de TEVA-RALOXIFENE et de warfarine ou d'un autre dérivé coumarinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité du chlorhydrate de raloxifène a été établie dans des essais de phases II et III contrôlés par placebo, par œstrogènes et par hormonothérapie substitutive. La base de données primaire sur l'innocuité du chlorhydrate de raloxifène dans la prévention de l'ostéoporose comprenait 12 études; pour le traitement, un vaste essai multinational, contrôlé par placebo, a été mené. La durée du traitement lors des essais sur la prévention portant sur 2 036 femmes sous chlorhydrate de raloxifène allait de 2 à 30 mois. Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, 5 129 femmes ont reçu le chlorhydrate de raloxifène (2 557 à raison de 60 mg/jour et 2 572 à raison de 120 mg/jour) pendant 36 mois. L'essai sur le traitement de l'ostéoporose a été prolongé de 12 mois et au cours de cette quatrième année, les patientes pouvaient utiliser concomitamment des bisphosphonates, des fluorures ou de la calcitonine.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables liés au traitement par le chlorhydrate de raloxifène le plus souvent observés au cours des essais contrôlés par placebo, en double insu sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose étaient la vasodilatation et les crampes aux jambes.

La vasodilatation (bouffées de chaleur) était courante chez les femmes sous placebo, et sa fréquence a été légèrement plus élevée chez les femmes du groupe sous chlorhydrate de raloxifène. La survenue de cette manifestation a été signalée le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement et a rarement été signalée de nouveau par la suite.

Les manifestations thromboemboliques veineuses (TEV) et l'embolie pulmonaire sont des effets indésirables rares, mais graves du chlorhydrate de raloxifène. C'est au cours des 4 premiers mois de traitement que le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est le plus élevé.

Ayant évalué les effets du chlorhydrate de raloxifène chez les femmes ménopausées (âge moyen : 67 ans) atteintes d'une maladie cardiaque ou présentant un risque élevé de manifestations coronariennes, l'essai RUTH a montré une augmentation du nombre de décès dus à un AVC chez les femmes prenant le chlorhydrate de raloxifène par rapport à celles recevant un placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La majorité des effets indésirables qui sont survenus au cours des essais cliniques étaient bénins et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Sur les 2 557 femmes sous chlorhydrate de raloxifène dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, 10,9 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables et il en a été de même pour 8,8 % des 2 576 femmes sous placebo. Dans le cas des essais sur la prévention de l'ostéoporose, le taux d'abandon a été de 11,4 % chez les 581 femmes sous chlorhydrate de raloxifène, et de 12,2 % chez les 584 femmes sous placebo .

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter ceux de la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés par placebo

Le tableau 1 donne les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement (jusqu'à 3 ans) et la prévention de l'ostéoporose par le chlorhydrate de raloxifène à une fréquence $\geq 1,0$ % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène et à une fréquence significativement supérieure que dans le groupe placebo.

Tableau 1. Effets indésirables de fréquence $\geq 1,0$ % survenus plus souvent (fréquence significativement supérieure) chez les femmes sous chlorhydrate de raloxifène (60 mg une fois par jour) que chez celles sous placebo dans les essais cliniques sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose (jusqu'à 36 mois).

Système	Traitement de l'ostéoporose		Prévention de l'ostéoporose	
	Chlorhydrate de raloxifène n = 2557 %	Placebo n = 2 576 %	Chlorhydrate de raloxifène n = 581 %	Placebo n = 584 %
<i>Organisme entier</i>				
Syndrome grippal	13,5*	11,4	14,6	13,5
Crampes aux jambes	7,0*	3,7	5,9*	1,9
<i>Appareil cardiovasculaire</i>				
Vasodilatation	9,7*	6,4	24,6	18,3
<i>Métabolisme et nutrition</i>				
Diabète	1,2*	0,5	A	A

A Fréquence observée avec placebo supérieure ou égale à celle observée avec le chlorhydrate de raloxifène.

* Significativement différent ($p < 0,05$) du placebo.

Contrôle glycémique : Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, le diabète a été signalé plus souvent comme effet indésirable dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène (1,2 %) que dans le groupe placebo (0,5 %). Toutefois, il n'y a pas eu de différence dans la glycémie à jeun et les taux d'hémoglobine glycosylée (Hb A_{1c}) (mesures objectives du contrôle glycémique) entre ces deux groupes.

Œdème périphérique dans les essais sur le traitement et la prévention : Dans les essais sur le traitement et la prévention, une tendance significative a été observée démontrant un lien entre la dose et l'œdème périphérique. La fréquence cumulative de la manifestation à cette dose (60 mg/jour) était de 5,2 % chez les patientes traitées par le chlorhydrate de raloxifène par rapport à 4,4 % chez les patientes recevant le placebo dans l'essai sur le traitement, et elle était de 3,1 % chez les patientes traitées par le chlorhydrate de raloxifène par rapport à 1,9 % chez les patientes recevant le placebo dans l'essai sur la prévention, la différence n'étant pas statistiquement significative.

Effets indésirables observés au cours de l'essai de 48 mois sur le traitement de l'ostéoporose

L'essai sur le traitement de l'ostéoporose a été prolongé de 12 mois et au cours de cette quatrième année, les patientes pouvaient utiliser concomitamment des bisphosphonates, des fluorures ou de la calcitonine. Le nombre de cas d'effets indésirables médicamenteux de fréquence $\geq 1,0$ % survenus plus fréquemment chez les femmes sous chlorhydrate de raloxifène pendant cette quatrième année de l'essai que chez les femmes sous placebo était sensiblement le même que celui observé au cours des trois premières années de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose (voir Tableau 1).

Au bout de 48 mois, la vasodilatation a été signalée chez 10,6 % des patientes sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 7,1 % de celles sous placebo ($p < 0,001$), et les crampes aux jambes ont été signalées chez 9,2 % des patientes sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 6,0 % de celles sous placebo ($p < 0,001$).

Toujours au bout des 48 mois du même essai sur le traitement de l'ostéoporose, les effets indésirables suivants, liés au traitement, se sont également manifestés plus souvent dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène que dans le groupe placebo ($p < 0,05$) : syndrome grippal (16,2 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 14,0 % dans le groupe placebo), trouble utérin (fluide endométrial; 12,7 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 9,6 % dans le groupe placebo), diabète (1,5 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 0,7 % dans le groupe placebo) et œdème périphérique (7,1 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 6,1 % dans le groupe placebo).

Effets indésirables observés dans un essai clinique portant sur des femmes ménopausées qui présentaient un risque accru de manifestations coronariennes importantes

L'innocuité du chlorhydrate de raloxifène (60 mg une fois par jour) a été évaluée lors d'un essai multinational contrôlé par placebo mené auprès de 10 101 femmes ménopausées (âgées de 55 à 92 ans) qui présentaient une coronaropathie documentée ou de multiples facteurs de risque de coronaropathie. La durée médiane d'exposition au traitement était de 5,1 ans pour les deux groupes de traitement (voir ESSAIS CLINIQUES). Parmi les 5 044 femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène, 25 % ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Ce fut également le cas pour 24 % des 5 057 femmes du groupe placebo. La fréquence de mortalité toutes causes confondues par an était comparable dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène (2,07 %) et le groupe sous placebo (2,25 %).

Les effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 2,0$ % qui ont été considérés comme étant possiblement liés au chlorhydrate de raloxifène et qui sont survenus à un taux significativement

supérieur sur le plan statistique par rapport au placebo étaient les suivants : œdème périphérique (14,1 % chlorhydrate de raloxifène c. 11,7 % placebo), spasmes musculaires/crampes aux jambes (12,1 % chlorhydrate de raloxifène c. 8,3 % placebo), bouffées de chaleur (7,8 % chlorhydrate de raloxifène c. 4,7 % placebo), manifestations thromboemboliques veineuses (2,0 % chlorhydrate de raloxifène c. 1,4 % placebo) et lithiase biliaire (3,3 % chlorhydrate de raloxifène c. 2,6 % placebo). Bien que la lithiase biliaire ait été signalée plus souvent dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène que dans le groupe placebo, il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de cas de cholécystectomie signalés (2,3 % chlorhydrate de raloxifène c. 2 % placebo).

On a signalé un cancer de la vessie chez 0,2 % (10/5 044) des patientes du groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 0,1 % (4/5 057) de celles du groupe placebo lors de l'essai RUTH. Dans un essai contrôlé par placebo portant sur le traitement de l'ostéoporose, le cancer de la vessie a été signalé chez 0,1 % (3/5 129) des patientes du groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport à 0,2 % (4/2 576) de celles du groupe placebo.

Comparaison des effets indésirables avec le chlorhydrate de raloxifène et l'hormonothérapie substitutive

Le chlorhydrate de raloxifène (n = 317) a été comparé avec une hormonothérapie substitutive (HTS) combinée continue ou cyclique (n = 96) dans le cadre de 3 essais cliniques sur la prévention de l'ostéoporose.

La fréquence des douleurs mammaires (4,4 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène, 37,5 % dans le groupe HTS combinée continue, et 29,7 % dans le groupe HTS cyclique), des saignements vaginaux (6,2 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène, 64,2 % dans le groupe HTS combinée continue et 88,5 % dans le groupe HTS cyclique) et des douleurs abdominales (6,6 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène, 10,4 % dans le groupe HTS combinée continue et 18,7 % dans le groupe HTS cyclique) étaient significativement inférieures dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport aux deux groupes recevant l'HTS ($p < 0,05$).

La fréquence de la vasodilatation (28,7 % dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène, 3,1 % dans le groupe HTS combinée continue et 5,9 % dans le groupe HTS cyclique) était quant à elle significativement plus élevée dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène par rapport aux deux groupes recevant l'HTS ($p < 0,05$).

Variation des paramètres de laboratoire : Les changements suivants des concentrations d'analytes sont fréquemment observés au cours du traitement par le chlorhydrate de raloxifène : augmentation de la concentration sérique de la sous-fraction C-HDL-2 et de l'apolipoprotéine A₁; diminution des concentrations sériques de cholestérol total, de LDL-cholestérol, de fibrinogène, d'apolipoprotéine B et de lipoprotéine (a). Le chlorhydrate de raloxifène augmente légèrement les concentrations de globuline liant les hormones, y compris celles liant les stéroïdes sexuels et les corticostéroïdes et celle fixant la thyroxine, ce qui augmente les concentrations totales d'hormones. Rien ne démontre que ces changements des concentrations de globuline liant les hormones modifient les concentrations des hormones libres correspondantes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique

Cholestyramine : La cholestyramine, une résine échangeuse d'anions, réduit significativement l'absorption et le cycle entéro-hépatique du chlorhydrate de raloxifène. Ces deux agents ne doivent donc pas être administrés en concomitance. Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études particulières, on peut s'attendre à ce que les autres résines échangeuses d'anions aient des effets similaires.

Warfarine : L'administration concomitante de chlorhydrate de raloxifène et de warfarine ne modifie pas la pharmacocinétique de ces composés. Toutefois, de légères diminutions du temps de Quick ont été observées dans des études à dose unique. On doit surveiller le temps de Quick si le chlorhydrate de raloxifène et la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques sont administrés concomitamment.

Autres interactions médicamenteuses

Ampicilline et autres antimicrobiens oraux : Les concentrations de pointe du chlorhydrate de raloxifène sont plus faibles lorsque celui-ci est administré avec de l'ampicilline. Cette baisse reflète la réduction du cycle entéro-hépatique associée à la diminution du nombre d'entérobactéries due à l'action de l'antibiotique. Étant donné que le degré global d'absorption et la vitesse d'élimination du chlorhydrate de raloxifène ne sont pas modifiés, ce médicament peut être administré concomitamment avec de l'ampicilline. Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, l'administration concomitante d'antimicrobiens oraux (y compris l'amoxicilline, la céphalexine, la ciprofloxacine, les macrolides, l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime et la tétracycline) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène.

Corticostéroïdes : L'administration prolongée du chlorhydrate de raloxifène à des femmes ménopausées n'a pas d'effets sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone administrée en dose orale unique.

Digoxine : Le chlorhydrate de raloxifène n'a pas d'effets sur la pharmacocinétique de la digoxine. Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, l'administration concomitante de digoxine n'a pas modifié les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène.

Médicaments agissant sur les voies digestives : L'administration concomitante de carbonate de calcium ou d'antiacides à base d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium n'a pas d'effet sur l'exposition générale au chlorhydrate de raloxifène. Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, l'administration concomitante de médicaments agissant sur les voies digestives (y compris le bisacodyl, le cisapride, le docusate, les antagonistes des récepteurs H₂, les laxatifs, le loperamide, l'oméprazole et le psyllium) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène.

Médicaments à forte capacité de liaison aux protéines : Le chlorhydrate de raloxifène se lie à plus de 95 % aux protéines plasmatiques. L'essai clinique sur le traitement de l'ostéoporose a évalué les effets des médicaments à forte capacité de liaison aux protéines administrés concomitamment (comme le diazépam, le gemfibrozil, l'ibuprofène, le naproxen et la warfarine)

sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène. Aucun effet cliniquement significatif de ces agents sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène n'a été signalé. *In vitro*, le chlorhydrate de raloxifène n'a pas modifié la liaison de la phénytoïne, du tamoxifène ou de la warfarine.

Médicaments fortement glycuronidés : Le chlorhydrate de raloxifène subit une importante glycuronidation de premier passage. L'essai clinique sur le traitement de l'ostéoporose a évalué les effets des médicaments fortement glycuronidés administrés concomitamment (comme l'acétaminophène, le kétoprofène, la morphine et l'oxazépam) sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène. Aucun effet cliniquement significatif de ces agents sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène n'a été signalé.

Autres médicaments : L'essai clinique sur le traitement de l'ostéoporose a évalué les effets de l'administration concomitante de divers médicaments sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène. Les 152 médicaments administrés le plus couramment ont été regroupés en classes pharmacologiques selon l'usage thérapeutique. Les médicaments couramment administrés en concomitance comprenaient : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine, les agonistes et les antagonistes alpha-adrénergiques, les anticholinergiques, les antidépresseurs, les antimicrobiens, les antipsychotiques, les benzodiazépines, les bêta- bloquants, les agonistes bêta-adrénergiques, les bisphosphonates, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les préparations à base d'œstrogènes, les glucocorticoïdes, la guaifénésine, les antagonistes des récepteurs H₁ et H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons, les hypoglycémiantes, les hypolipidémiantes, les préparations à base de fer, les myorelaxants, les nitrates, les hypnotiques non-benzodiazépiniques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les analgésiques opioïdes, la théophylline et les préparations d'agents thyroïdiens. Aucun effet cliniquement significatif de ces agents sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène n'a été signalé.

Interactions médicament-aliments

TEVA-RALOXIFENE (chlorhydrate de raloxifène) peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si le chlorhydrate de raloxifène modifie les résultats des épreuves de laboratoire (pour d'autres renseignements, voir EFFETS INDÉSIRABLES).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

La dose recommandée est d'un comprimé de TEVA-RALOXIFENE à 60 mg par jour, administrée à n'importe quelle heure de la journée, avec ou sans aliments.

Dose oubliée

En cas d'oubli, prendre le comprimé TEVA-RALOXIFENE dès l'omission constatée, puis poursuivre le traitement comme d'habitude, à raison d'un comprimé par jour. Ne pas prendre deux comprimés à la fois.

SURDOSAGE

L'administration d'une dose de 600 mg/jour de chlorhydrate de raloxifène a été bien tolérée dans une étude de 8 semaines menée chez 63 femmes ménopausées. Aucun cas de surdosage de chlorhydrate de raloxifène n'a été signalé au cours des essais cliniques.

Très peu de cas de surdosage ont été signalés (moins de 1 patiente traitée sur 10 000 [$< 0,01\%$]) dans les rapports non sollicités d'effets indésirables après commercialisation. La dose excessive la plus élevée était d'environ 1,5 gramme. Aucun décès associé à un surdosage n'a été signalé. Chez les adultes, les symptômes signalés chez les patientes qui ont pris plus de 120 mg en une seule fois comprenaient les crampes aux jambes et les étourdissements. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable.

Dans les cas de surdosage accidentel chez les enfants de moins de 2 ans, la dose maximale signalée est de 180 mg. Chez les enfants, les symptômes signalés comprenaient l'ataxie, les étourdissements, les vomissements, les éruptions cutanées, la diarrhée, les tremblements et les bouffées de chaleur, ainsi que des élévations de la phosphatase alcaline.

Il n'y a pas d'antidote spécifique du chlorhydrate de raloxifène.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques (MSRE) appartenant à la classe des benzothiophènes, qui agit comme agoniste œstrogénique sur les os et le métabolisme des lipides, et comme antagoniste dans les tissus utérins et mammaires. L'action biologique du chlorhydrate de raloxifène, comme celle des œstrogènes, découle d'une forte affinité pour les récepteurs œstrogéniques et procède par régulation de l'expression génique. Cette liaison modifie l'expression de plusieurs gènes à régulation œstrogénique dans divers tissus.

Effets sur le squelette

L'os subit un remodelage constant du début jusqu'à vers le milieu de l'âge adulte. Au cours de ce processus, l'os résorbé est remplacé complètement par le nouvel os qui se forme, créant ainsi un équilibre entre la résorption et la formation osseuses. La masse osseuse demeure donc relativement constante. Les œstrogènes produits par les ovaires sont importants dans le maintien de cet équilibre du processus de renouvellement osseux. Une diminution marquée des œstrogènes circulants, par exemple après une ovariectomie ou à la ménopause, entraîne une augmentation

importante de la résorption osseuse, une intensification de la raréfaction osseuse et une augmentation du risque de fracture. Après la ménopause, la raréfaction osseuse initiale est rapide, car la formation osseuse n'est pas suffisante pour compenser la résorption osseuse.

Ce déséquilibre entre la résorption et la formation osseuses peut être associé à la carence en œstrogènes ou à un dysfonctionnement des ostéoblastes ou de leurs précurseurs dû à l'âge. L'œstrogénothérapie substitutive réduit la résorption osseuse en inhibant la formation et l'action des ostéoclastes, et en diminuant le renouvellement osseux global. Ces effets se manifestent par une réduction des taux sériques et urinaires des marqueurs du renouvellement osseux, par des signes histologiques de diminution de la résorption et de la formation osseuses, et enfin par une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO). Bien que le chlorhydrate de raloxifène augmente la DMO à un degré moindre que ne le font les œstrogènes, les effets de ce médicament sur le renouvellement osseux chez la femme ménopausée sont semblables à ceux des œstrogènes, comme le démontrent les études de densitométrie minérale osseuse, de cinétique du calcium radiomarqué, des marqueurs osseux et d'histomorphométrie osseuse. Le chlorhydrate de raloxifène ramène les marqueurs biochimiques du métabolisme osseux aux mêmes niveaux que ceux observés chez les femmes préménopausées.

Pharmacocinétique

Le devenir du chlorhydrate de raloxifène a été évalué au moyen d'une approche populationnelle chez plus de 3 000 femmes ménopausées dans certains essais sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose par le chlorhydrate de raloxifène. Des données pharmacocinétiques ont également été recueillies chez 292 femmes ménopausées dans le cadre d'études de pharmacologie clinique traditionnelles. Chez un même sujet, la plupart des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de raloxifène varient considérablement (environ 30 %). Le tableau 2 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de raloxifène.

Tableau 2. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de raloxifène chez la femme ménopausée en bonne santé.

	C_{max}^a (ng/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)/ (mg/kg)	CL/F (L/kg·h)	V/F (L/kg)
<i>Dose unique</i>					
Moyenne	0,50	27,7	27,2	44,1	2 348
CV (%)	52	10,7 à 273 ^b	44	46	52
<i>Doses multiples</i>					
Moyenne	1,36	32,5	24,2	47,4	2 853
CV (%)	37	15,8 à 86,6 ^b	36	41	56

Abréviations : C_{max} = Concentration plasmatique maximale; $t_{1/2}$ = demi-vie, ASC = aire sous la courbe; CL = clairance, V = volume de distribution, F = biodisponibilité, CV = coefficient de variation.

a Données normalisées en fonction de la dose en milligrammes et du poids corporel en kilogrammes.

b Gamme des demi-vies observées.

Absorption : Le chlorhydrate de raloxifène est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Environ 60 % de la dose est absorbée, mais la glycuronidation présystémique est importante. La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de raloxifène est de 2,0 %. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale moyenne et la biodisponibilité varient en fonction de l'interconversion systémique et du cycle entéro-hépatique du chlorhydrate de raloxifène et de ses métabolites glucuroconjugués.

L'administration du chlorhydrate de raloxifène avec un repas standardisé riche en lipides augmente légèrement son absorption, mais n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de l'exposition systémique. Le chlorhydrate de raloxifène peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution : Indépendant de la dose, le volume de distribution apparent du chlorhydrate de raloxifène est de 2 348 L/kg après administration d'une dose de 30 à 150 mg par voie orale.

Le chlorhydrate de raloxifène et les conjugués monoglycuronés se lient fortement aux protéines plasmatiques. Le chlorhydrate de raloxifène se lie à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide, mais non à la globuline liant les stéroïdes sexuels.

Métabolisme : La biotransformation et le devenir du chlorhydrate de raloxifène chez l'être humain ont été déterminés après administration orale de chlorhydrate de raloxifène marqué au ^{14}C . Le chlorhydrate de raloxifène subit un important métabolisme de premier passage, à l'issue duquel les glucuroconjugués suivants sont formés : raloxifène-4'-glucuronide, raloxifène-6-glucuronide et raloxifène-6, 4'-diglucuronide. Le fait qu'aucun autre métabolite n'ait été décelé indique clairement que le chlorhydrate de raloxifène n'est pas métabolisé par le cytochrome P₄₅₀. Le chlorhydrate de raloxifène non conjugué représente moins de 1 % des composés radiomarqués dans le plasma. Les parties terminales des courbes semi-logarithmiques de la concentration plasmatique du chlorhydrate de raloxifène et des glucuronides en fonction du temps sont habituellement parallèles, ce qui témoigne de l'interconversion du chlorhydrate de raloxifène et des métabolites glucuroconjugués.

Après administration par voie intraveineuse, le chlorhydrate de raloxifène est éliminé à un taux qui approche celui du flux sanguin hépatique. La clairance orale apparente est de 44,1 L/kg·h. Étant donné que le chlorhydrate de raloxifène et ses métabolites glucuroconjugués subissent une interconversion due à la réversibilité du métabolisme systémique et au cycle entéro-hépatique, la demi-vie plasmatique d'élimination du chlorhydrate de raloxifène après administration par voie orale s'allonge jusqu'à 27,7 heures.

Les résultats obtenus avec des doses orales uniques de chlorhydrate de raloxifène permettent de prédire la pharmacocinétique pour les doses multiples. Après administration prolongée, la clairance se situe entre 40 et 60 L/kg·h. L'administration de doses croissantes de chlorhydrate de raloxifène (allant de 30 à 150 mg) entraînent une augmentation un peu moins que proportionnelle de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps.

Excrétion : Le chlorhydrate de raloxifène est principalement éliminé dans les fèces, et une quantité négligeable est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Moins de 6 % de la dose est éliminée dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : La pharmacocinétique du chlorhydrate de raloxifène n'est pas liée à l'âge (42 à 84 ans).

Enfants : La pharmacocinétique du chlorhydrate de raloxifène n'a pas été étudiée chez les enfants.

Sexe : L'absorption totale et la clairance orale, normalisées en fonction de la masse maigre de l'organisme, ne sont pas significativement différentes entre les hommes et les femmes du même âge.

Race : Les différences pharmacocinétiques dues à la race ont été étudiées dans un essai sur le traitement de l'ostéoporose mené auprès de 1 712 femmes dont 97,5 % étaient de race blanche, 1,0 % de race asiatique, 0,7 % d'origine hispanique et 0,5 % de race noire, ainsi que dans des essais sur la prévention de l'ostéoporose menés auprès de 1 053 femmes dont 93,5 % étaient de race blanche, 4,3 % d'origine hispanique, 1,2 % de race asiatique et 0,5 % de race noire. Il n'y avait pas de différence évidente dans la concentration plasmatique du chlorhydrate de raloxifène entre ces groupes. L'influence de la race ne peut être déterminée de façon décisive étant donné le petit nombre de participantes d'autres races que de race blanche.

Insuffisance rénale : Étant donné que seules des quantités négligeables de chlorhydrate de raloxifène sont éliminées dans l'urine, aucune étude n'a été menée auprès de patientes atteintes d'insuffisance rénale. Dans les essais sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose, les concentrations du chlorhydrate de raloxifène et de ses métabolites n'ont pas été modifiées par la fonction rénale chez les femmes dont la clairance de la créatinine estimée ne s'élevait qu'à 21 mL/min (0,35 mL/s). TEVA-RALOXIFENE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, car son innocuité n'a pas été établie dans cette population.

Insuffisance hépatique : Le chlorhydrate de raloxifène a été étudié à raison d'une dose unique chez des patientes qui présentaient une cirrhose de classe A selon la classification de Child-Pugh et dont la concentration sérique totale de bilirubine variait entre 0,6 et 2,0 mg/dL (10,3 et 34,2 µmol/L). Les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de raloxifène étaient environ 2,5 fois plus élevées que dans les groupes témoins et présentaient une corrélation avec les concentrations de bilirubine. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas fait l'objet de plus d'études chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-RALOXIFENE est offert sous forme de comprimés pour administration par voie orale. Chaque comprimé de TEVA-RALOXIFENE contient 60 mg de chlorhydrate de raloxifène. Les ingrédients inactifs sont les suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol, polydextrose, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

TEVA-RALOXIFENE est offert sous forme de comprimés de :

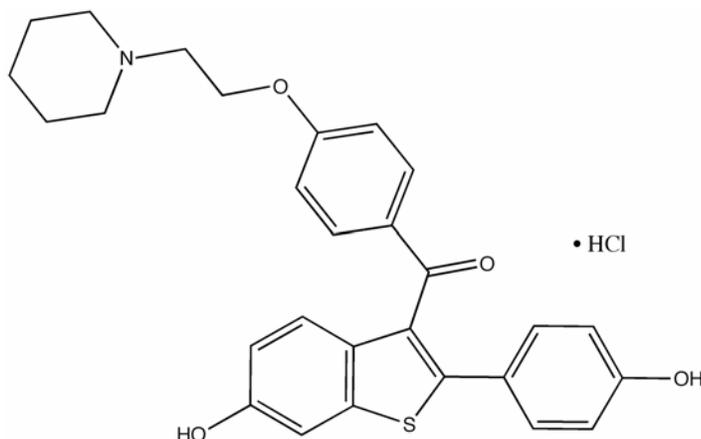
60 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, de forme ovale, enrobés, portant l'inscription « 60 » d'un côté et « N » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

- Dénomination commune : Chlorhydrate de raloxifène
- Dénomination systématique : Chlorhydrate de [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)benzo[b]thiën-3-yl]-[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]méthanone
- Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{28}H_{27}NO_4 \cdot HCl$ 510,05
- Formule développée :



- Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de raloxifène se présente sous forme de poudre jaune pâle
- Solubilité : Le chlorhydrate de raloxifène est quasiment insoluble dans l'eau et le méthanol, mais il est entièrement soluble dans le *N,N*-diméthylformamide.
- pH : Le pH d'une suspension aqueuse à 2 % (p/v) est d'environ 6.
- Point de fusion : 265 °C (avec décomposition)

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Étude à dose unique, à répartition aléatoire, en deux périodes, à deux traitements, avec croisement en deux séquences, visant à évaluer la biodisponibilité du chlorhydrate de raloxifène en comprimés de 60 mg (TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.) et d'Evista en comprimés de 60 mg (Eli Lilly Canada Inc.), menée auprès de 50 femmes en bonne santé, à jeun.

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Chlorhydrate de raloxifène (1 × 60 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	12,2864 13,4949 (45)	13,6030 14,6787 (39)	90,32	83,27 – 97,98
ASC ₁ (ng•h/mL)	19,3190 21,2643 (60)	19,3614 22,3207 (56)	99,78	89,01 – 111,86
C _{max} (ng/mL)	0,3877 0,4843 (95)	0,4515 0,5131 (53)	85,88	75,55 – 97,63
t _{max} [§] (h)	8,03 (89)	7,19 (89)		
t _{1/2} [§] (h)	44,38 (66)	41,65 (80)		

* Chlorhydrate de raloxifène en comprimés de 60 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.).

† Evista® en comprimés de 60 mg (Eli Lilly Canada Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le chlorhydrate de raloxifène réduit le risque de fractures. Le chlorhydrate de raloxifène augmente également la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche et de tout l'organisme. De même, chez les femmes ménopausées qui ne sont pas atteintes d'ostéoporose, le chlorhydrate de raloxifène a préservé la masse osseuse et augmenté la DMO à 24 mois par rapport au calcium administré seul. Les effets sur la masse osseuse de la hanche sont similaires à ceux sur la colonne vertébrale.

Traitement de l'ostéoporose : Les effets du chlorhydrate de raloxifène sur la fréquence de fractures et la DMO chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ont été examinés au bout de 3 ans dans le cadre d'un vaste essai multinational, randomisé, contrôlé par placebo, en double insu et portant sur le traitement de l'ostéoporose. Les 7 705 femmes ménopausées

participant à l'essai étaient atteintes d'ostéoporose définie comme suit : a) faible DMO (densité minérale osseuse des vertèbres ou de l'os de la hanche inférieure à la valeur moyenne chez la jeune femme en santé d'au moins 2,5 écarts-types) sans fractures vertébrales au départ, ou b) avec 1 fracture vertébrale ou plus au départ. L'âge médian des participantes était de 67 ans (de 31 à 80 ans) et le temps médian depuis la ménopause était de 19 ans. Toutes les femmes recevaient un supplément de calcium (500 mg/jour) et de vitamine D (400 à 600 UI/jour).

Par rapport à un traitement actif par un placebo et des suppléments de calcium et de vitamine D, l'administration de 60 mg de chlorhydrate de raloxifène une fois par jour a donné lieu à une diminution allant jusqu'à 55 % de la fréquence de fractures vertébrales uniques ou multiples (tableau 3), ainsi qu'à une augmentation de la DMO. Le chlorhydrate de raloxifène a diminué la fréquence des fractures vertébrales, indépendamment du fait que la patiente ait eu ou non une fracture antérieurement. L'augmentation de la DMO ne peut expliquer à elle seule une diminution de cette ampleur (figure 1).

Tableau 3. Effet du chlorhydrate de raloxifène sur le risque de fractures vertébrales.

	Nombre de patientes		Risque relatif (IC ₉₅ %)
	Chlorhydrate de raloxifène	Placebo	
Patientes ne présentant pas de fracture initialement^a Nombre de patientes présentant ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	n = 1 401 27	n = 1 457 62	0,45 (0,29; 0,71)
Patientes présentant ≥ 1 fracture initialement^a Nombre de patientes présentant ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	n = 858 121	n = 835 169	0,70 (0,56; 0,86)
Ensemble des patientes soumises à la répartition aléatoire Nombre de patientes présentant ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale clinique (douloureuse)	n = 2 557 47	n = 2 576 81	0,59 (0,41; 0,83)

^a Inclut toutes les patientes ayant eu une radiographie au départ et au moins une radiographie de suivi.

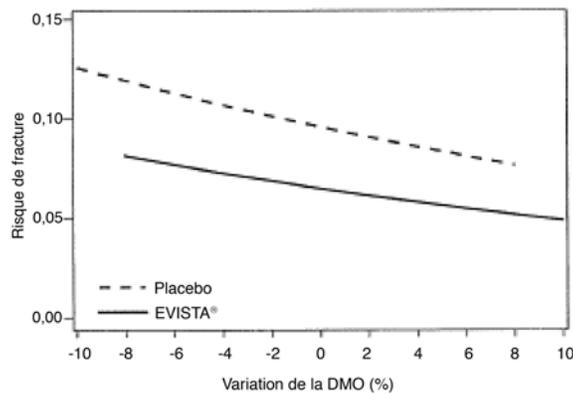


Figure 1. Les modifications de la DMO ne peuvent expliquer à elles seules la réduction du risque de fractures vertébrales. Cette figure montre la corrélation entre le risque de fracture vertébrale et le taux de variation de la DMO du col du fémur après 3 ans selon une analyse de régression logistique des données des essais cliniques. Quelle qu’ait été la variation de la DMO par rapport aux valeurs initiales, les patientes sous chlorhydrate de raloxifène avaient un plus faible risque de fractures vertébrales que celles sous placebo.

Une analyse rétrospective des patientes ayant participé à l’essai sur le traitement de l’ostéoporose a montré une réduction statistiquement significative ($p < 0,001$) du risque de fractures vertébrales cliniques (symptomatiques) après 12 mois de traitement. Au bout de 12 mois, le risque de fractures vertébrales cliniques avait diminué de 68 % (IC₉₅ % : 0,13 – 0,79) chez les femmes ménopausées prenant 60 mg par jour de chlorhydrate de raloxifène.

Cet essai sur le traitement de l’ostéoporose a été prolongé de 12 mois. Durant cette quatrième année, les patientes pouvaient utiliser des médicaments concomitants, dont les bisphosphonates, la calcitonine et les fluorures. La réduction des fractures vertébrales et l’augmentation de la DMO statistiquement significatives observées à 3 ans se sont maintenues au cours de la quatrième année de cet essai. La réduction soutenue des fractures vertébrales est illustrée à la figure 2 ci-dessous, une analyse Kaplan-Meier du délai de survenue d’une première fracture vertébrale au cours des 48 mois de l’essai.

Délai de survenue d'une fracture vertébrale
 Patientes présentant une nouvelle fracture
 H3S-MC-GGGK Analyse intérimaire à 48 mois

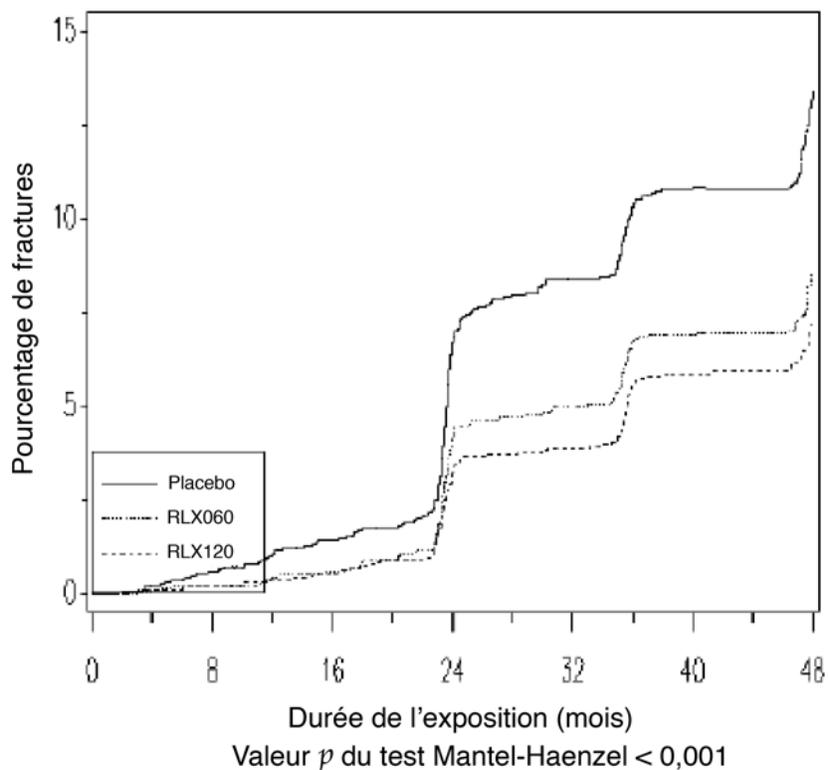


Figure 2. Délai de survenue d'une fracture vertébrale sur 48 mois.

Le risque global de fractures ostéoporotiques a été significativement réduit avec le traitement par le chlorhydrate de raloxifène. Au cours des quatre ans, aucune différence n'a été observée dans la fréquence des fractures non vertébrales entre le groupe sous chlorhydrate de raloxifène et le groupe placebo. À trois ans, le risque de fractures non vertébrales individuelles par rapport au placebo a diminué avec une exposition croissante au chlorhydrate de raloxifène.

À tout moment de l'analyse, le taux de variation moyen de la DMO par rapport à la valeur de départ était significativement plus important avec le chlorhydrate de raloxifène qu'avec le placebo à chaque site squelettique où la DMO a été mesurée (tableau 4).

Tableau 4. Augmentation de la DMO dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène (60 mg une fois par jour) de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose exprimée en taux d'augmentation moyen par rapport au groupe placebo recevant des suppléments de calcium et de vitamine D^a.

Siège	Durée		
	12 mois %	24 mois %	36 mois %
Colonne lombaire	2,0	2,6	2,6
Col du fémur	1,3	1,9	2,1
Radius ultradistal	N.M.	2,2	N.M.
Radius distal	N.M.	0,9	N.M.
Tout le corps	N.M.	1,1	N.M.

Remarque : Toutes les augmentations de la DMO étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$).

^a Analyse des intentions de traitement; report prospectif des dernières observations.
N.M. = non mesuré (les DMO du radius et de tout l'organisme n'ont été mesurées qu'à 24 mois).

Les patientes devaient se retirer de l'essai en cas de raréfaction osseuse excessive ou de plusieurs nouvelles fractures vertébrales. Ces retraits ont été significativement plus fréquents dans le groupe placebo recevant des suppléments de calcium et de vitamine D (3,9 %) que dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène (1,1 %).

Prévention de l'ostéoporose : Les effets du chlorhydrate de raloxifène sur la DMO chez la femme ménopausée ont été étudiés dans le cadre de trois vastes essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo, en double insu et portant sur la prévention de l'ostéoporose : (1) un essai nord-américain comprenant 544 femmes; (2) un essai européen comprenant 601 femmes; et (3) un essai international comprenant 619 femmes ayant toutes subi une hystérectomie. Dans ces essais, toutes les femmes recevaient des suppléments de calcium (400 à 600 mg/jour).

L'administration de 60 mg de chlorhydrate de raloxifène une fois par jour a donné lieu à des augmentations significatives de la masse osseuse par rapport aux suppléments de calcium administrés seuls, comme l'a démontré la DMO de la hanche, de la colonne vertébrale et de tout l'organisme mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Les augmentations de la DMO étaient statistiquement significatives à 12 mois, et ces résultats ont été maintenus à 24 mois (tableau 5). À l'opposé, les groupes placebo recevant des suppléments de calcium ont accusé une diminution d'environ 1 % de leur DMO au cours de la période de 24 mois.

Tableau 5. Pourcentage d'augmentation de la DMO produite par le chlorhydrate de raloxifène (60 mg une fois par jour) au bout de 24 mois, par rapport à un groupe placebo recevant des suppléments de calcium au cours des 3 essais sur la prévention de l'ostéoporose.

Siège	Étude		
	AN %	EU %	INT ^a %
Hanche totale	2,0	2,4	1,3
Col du fémur	2,1	2,5	1,6
Trochanter	2,2	2,7	1,3
Segment intertrochantérien	2,3	2,4	1,3
Colonne lombaire	2,0	2,4	1,8

Abréviations : AN = Amérique du Nord, EU = Europe, INT = international.

^a Toutes les femmes participant à l'essai avaient subi une hystérectomie.

Par comparaison avec le placebo, le chlorhydrate de raloxifène a également produit une hausse de la DMO de 1,3 % à 2,0 % dans l'ensemble de l'organisme, ainsi qu'une hausse de 3,1 % à 4,0 % dans le triangle de Ward (hanche). Dans l'essai clinique international, 0,625 mg/jour d'œstrogènes équinés conjugués (ETS) ont été utilisés comme comparateur actif. Les augmentations moyennes de la DMO après 24 mois sous œstrogènes par rapport au placebo étaient de : 5,4 % pour la colonne lombaire et de 2,9 % pour la hanche totale. Ainsi, le chlorhydrate de raloxifène préserve la masse osseuse et augmente significativement la DMO chez la femme ménopausée par rapport au calcium seul après 24 mois. L'effet sur la masse osseuse de la hanche est similaire à celui sur la colonne vertébrale.

Évaluation du renouvellement osseux : Une étude cinétique de 31 semaines utilisant du calcium radioactif a montré que le chlorhydrate de raloxifène donne lieu à une réduction de la résorption osseuse et à un déplacement positif de l'équilibre du calcium (+ 60 mg Ca/jour), en raison principalement de la diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Ces observations sont semblables à celles obtenues avec l'hormonothérapie substitutive.

Dans les essais sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le chlorhydrate de raloxifène a entraîné une suppression continue et statistiquement significative de la résorption osseuse, de la formation osseuse et du renouvellement osseux, comme le montrent les variations des marqueurs sériques et urinaires du renouvellement osseux (p. ex., phosphatase alcaline spécifique de l'os, ostéocalcine et produits de dégradation du collagène). La suppression des marqueurs du renouvellement osseux était évidente après 3 mois et a persisté pendant les périodes d'observation de 36 et de 24 mois, respectivement.

Histomorphométrie de l'os : Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose par le chlorhydrate de raloxifène, des biopsies osseuses effectuées avant le traitement et après deux ans ont permis de faire une étude qualitative et quantitative de l'histomorphométrie osseuse. La comparaison des 56 biopsies évaluables pour tous les indices a montré qu'il y avait une diminution significative du taux de formation osseuse par volume de tissu reflétant une réduction du renouvellement osseux chez les patientes traitées par le chlorhydrate de raloxifène. La qualité de l'os normal a été maintenue; plus précisément, il n'y avait aucun signe d'ostéomalacie, de fibrose médullaire, de toxicité cellulaire ni d'os fibreux non lamellaire après deux années de traitement.

Les effets tissulaires et cellulaires du chlorhydrate de raloxifène ont été évalués par des mesures quantitatives (histomorphométrie osseuse) sur des biopsies d'os d'animaux et de la crête iliaque d'os humain prélevées après administration d'un fluorochrome destiné à marquer les zones de minéralisation. Les effets du chlorhydrate de raloxifène sur l'histomorphométrie de l'os ont été mesurés par des biopsies effectuées avant et après le traitement dans le cadre d'une étude de six mois menée chez des femmes ménopausées. La substance osseuse des femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène était histologiquement normale, ne montrant aucune anomalie de minéralisation, ni os fibreux non lamellaire ou fibrose médullaire. Les changements reflétaient la réduction du renouvellement osseux, mais dans la plupart des cas, ils n'étaient pas statistiquement significatifs. Une autre étude sur l'organisation histologique de l'os chez la femme ménopausée traitée pendant 6 mois par le chlorhydrate de raloxifène à des doses plus élevées (150 mg/jour) a montré que l'os était également histologiquement normal, comme en témoigne l'absence d'os fibreux non lamellaire, de fibrose médullaire et d'anomalies de minéralisation.

Effets sur le métabolisme des lipides

Dans un essai ouvert, à un seul groupe portant sur 12 patientes ayant des antécédents d'hypertriglycéridémie marquée induite par les œstrogènes oraux (habituellement 5,6 à 39 mmol/L [500 à 3 400 mg/dL]), 3 patientes ont présenté une augmentation des taux sériques de triglycérides allant jusqu'à > 11,3 mmol/L (1 000 mg/dL) dans les 2 semaines suivant le début du traitement par le chlorhydrate de raloxifène. Chez 2 de ces 3 patientes, on a observé une diminution des taux sériques de triglycérides pendant la poursuite du traitement par le chlorhydrate de raloxifène. On doit surveiller les taux sériques de triglycérides chez les patientes ayant de tels antécédents lorsqu'elles prennent du chlorhydrate de raloxifène.

Effets sur l'utérus

Dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose, l'épaisseur de l'endomètre a été mesurée annuellement pendant 3 ans chez un sous-groupe de patientes (1 781 femmes). Dans le groupe sous chlorhydrate de raloxifène, les valeurs après 3 ans étaient les mêmes que celles au départ. Après 3 ans, on a observé une diminution de 0,27 mm de l'épaisseur de l'endomètre par rapport au départ chez les femmes du groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence dans la fréquence de cancers de l'endomètre, de saignements vaginaux ou de pertes vaginales entre les groupes sous chlorhydrate de raloxifène et placebo.

Dans les essais contrôlés par placebo sur la prévention de l'ostéoporose, l'épaisseur de l'endomètre a été mesurée tous les 6 mois (pendant 24 mois) par échographie transvaginale (ÉTV), une méthode non effractive de visualisation de l'utérus. En tout, 2 978 ÉTV ont été effectuées chez 831 femmes recevant différentes doses. Les mesures de l'épaisseur de l'endomètre des femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène étaient chaque fois indiscernables de celles des femmes sous placebo. De plus, on n'a pas observé de différence dans la fréquence des saignements vaginaux signalés par les groupes sous chlorhydrate de raloxifène ou placebo.

Dans un essai de 6 mois comparant le chlorhydrate de raloxifène avec les œstrogènes équin conjugués (0,625 mg/jour [ETS]), les résultats des biopsies de l'endomètre ont démontré l'effet stimulateur des ETS, effet non observé sous chlorhydrate de raloxifène (tableau 6). Aucun des prélèvements effectués chez les femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène n'a montré de prolifération de l'endomètre.

Tableau 6. Effets du chlorhydrate de raloxifène et des ETS sur l'histologie de l'endomètre après 6 mois de traitement.

Résultat de la biopsie de fin d'étude	Groupe de traitement	
	Chlorhydrate de raloxifène (n = 10)	ETS (n = 8)
Endomètre non prolifératif ^a	10	2
Tissu prolifératif	0	4
Hyperplasie simple	0	2

Abréviations : ETS = œstrogènes équin conjugués (0,625 mg/jour).

^a Le terme « endomètre non prolifératif » comprend l'atrophie endométriale, la surface de l'endomètre et le prélèvement insuffisant.

Une étude de 12 mois a comparé les effets de doses plus élevées de chlorhydrate de raloxifène (150 mg/jour) avec ceux de l'HTS sur l'utérus. Au départ, 43 femmes sous chlorhydrate de raloxifène et 37 sous HTS avaient un endomètre non prolifératif. À la fin de l'étude, l'endomètre des femmes traitées par le chlorhydrate de raloxifène était toujours non prolifératif, alors que celui de 13 des femmes sous HTS présentait des modifications prolifératives. De plus, contrairement au chlorhydrate de raloxifène, l'HTS a significativement augmenté le volume utérin. Ainsi, on n'a observé aucun effet stimulateur de l'endomètre à plus de deux fois la dose recommandée de chlorhydrate de raloxifène.

Le chlorhydrate de raloxifène n'augmente pas le risque de cancer de l'ovaire.

Effets sur le sein

Dans tous les essais contrôlés par placebo, la fréquence et la gravité des symptômes mammaires associés au chlorhydrate de raloxifène étaient indiscernables de ceux associés au placebo. Le chlorhydrate de raloxifène a entraîné significativement moins de symptômes mammaires que les œstrogènes, que ces derniers fussent combinés ou non à des progestatifs (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Effets sur le système nerveux central

Le chlorhydrate de raloxifène n'a pas été associé à une détérioration de la fonction cognitive ni à une modification de l'affect. Dans l'essai MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), on a évalué la fonction cognitive comme critère secondaire chez 7 705 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Le traitement par le chlorhydrate de raloxifène à 60 mg/jour ou à 120 mg/jour pendant 3 ans n'a pas modifié les scores cognitifs globaux par rapport au placebo. Dans la même étude, y compris pendant la période de prolongation de 1 an au cours de laquelle des médicaments concomitants (bisphosphonates, calcitonine et fluorures) étaient permis, des tests neuropsychomoteurs n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre le groupe sous placebo et les groupe sous traitement pendant les 4 années de l'étude.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Pour l'ensemble de la cohorte d'un vaste essai randomisé et contrôlé par placebo de 4 ans sur le traitement de l'ostéoporose, il n'y avait pas de différences significatives entre le chlorhydrate de raloxifène et le placebo en ce qui a trait aux manifestations coronariennes et cérébrovasculaires.

Il convient d'évaluer les risques et les avantages du chlorhydrate de raloxifène avant de le prescrire aux femmes ménopausées ayant des antécédents d'AVC ou des facteurs de risque d'AVC importants, tels que l'accident ischémique transitoire ou la fibrillation auriculaire. L'essai RUTH (Raloxifene Use for The Heart) a évalué les effets du chlorhydrate de raloxifène chez les femmes ménopausées (âge moyen : 67 ans) atteintes d'une maladie cardiaque ou présentant un risque élevé de manifestations coronariennes. L'essai RUTH a démontré une augmentation du nombre de décès dus à un AVC chez les femmes prenant le chlorhydrate de raloxifène par rapport à celles recevant un placebo. La fréquence des décès dus à un AVC a été de 1,5 par 1 000 femmes par année pour le placebo comparativement à 2,2 par 1 000 femmes par année pour le chlorhydrate de raloxifène ($p = 0,0499$). La fréquence des AVC, des infarctus du myocarde, des hospitalisations dues à un syndrome coronarien aigu, de décès d'origine cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues a été comparable avec le chlorhydrate de raloxifène et avec le placebo. On peut donc conclure que malgré les variations du profil lipidique observées, le chlorhydrate de raloxifène n'a pas d'effet sur les résultats cliniques cardiovasculaires.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Effets sur l'os : Les effets du chlorhydrate de raloxifène sur la masse osseuse, l'architecture et la qualité des os ont été étudiés chez de jeunes rates adultes ou des rates âgées qui ont été ovariectomisées et ont ensuite reçu le médicament par voie orale pendant une période allant

jusqu'à 12 mois. La densitométrie et l'histomorphométrie osseuses ont montré que le chlorhydrate de raloxifène a une efficacité comparable à celle du 17 α -éthynylestradiol ou du 17 β -estradiol dans la prévention de l'ostéopénie trabéculaire due à l'ovariectomie. Une analyse biomécanique de la qualité de l'os a montré que le chlorhydrate de raloxifène est aussi efficace que le 17 α -éthynylestradiol pour maintenir l'intégrité mécanique et la solidité des vertèbres lombaires, du col du fémur et de la diaphyse fémorale. La densitométrie osseuse des vertèbres lombaires, du fémur distal ou du tibia proximal suggère que le chlorhydrate de raloxifène possède une efficacité maximale à la dose de 1 mg/kg, et que la moitié de son efficacité maximale (DE₅₀) est obtenue avec 0,3 mg/kg. *In vivo*, des différences entre l'activité thérapeutique du chlorhydrate de raloxifène et des œstrogènes ont été observées, le 17 α -éthynylestradiol étant plus puissant que le chlorhydrate de raloxifène. Les marqueurs biochimiques sériques et urinaires du métabolisme osseux ont également montré que les effets du chlorhydrate de raloxifène sont les mêmes que ceux des œstrogènes chez les rates ovariectomisées (OVX).

Un profil d'activité semblable a été observé chez les singes cynomolgus OVX. Sur une période de traitement de 2 ans chez ces singes, le chlorhydrate de raloxifène a atténué l'augmentation des marqueurs circulants du métabolisme osseux due à l'ovariectomie et a entraîné une élévation de la densité minérale osseuse (DMO) vertébrale par rapport à celle des animaux OVX témoins. Bien que l'ovariectomie n'ait pas toujours été associée à des anomalies significatives de la résistance biomécanique de l'os dans cette étude, une importante corrélation a été observée entre la résistance des vertèbres et la DMO vertébrale dans les groupes de singes témoins et les groupes OVX traités par les œstrogènes et le groupe OVX traité par le chlorhydrate de raloxifène. Une corrélation importante a également été observée chez les rates OVX. De plus, une analyse biomécanique des propriétés d'échantillons d'os broyé de singes a montré l'absence d'effets indésirables du chlorhydrate de raloxifène sur la qualité de l'os après les 2 années de traitement.

Des évaluations histomorphométriques chez la rate OVX ont montré que, comme le 17 α -éthynylestradiol, le chlorhydrate de raloxifène bloque la résorption osseuse stimulée par l'ovariectomie en inhibant l'augmentation du nombre d'ostéoclastes, l'érosion du périmètre, la séparation trabéculaire et le renouvellement osseux. Le chlorhydrate de raloxifène semble avoir moins d'effet inhibiteur sur la formation osseuse que les œstrogènes dans certaines conditions expérimentales, encore que l'inhibition de la formation osseuse par le chlorhydrate de raloxifène soit survenue chez des rates et des singes OVX. La microscopie en lumière polarisée a indiqué que la qualité de l'os des singes OVX traités par le chlorhydrate de raloxifène était normale après les 2 ans de traitement, sans aucun signe de formation d'os fibreux non lamellaire.

Collectivement, ces études montrent que les effets du chlorhydrate de raloxifène sur l'os chez les rates et les singes sont très semblables à ceux des œstrogènes.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire : Le chlorhydrate de raloxifène entraîne d'autres effets cardiovasculaires *in vitro* ou dans des modèles animaux. Ces effets comprennent l'inhibition de l'activation des cellules endothéliales, l'inhibition de la migration des cellules musculaires lisses et l'inhibition de l'épaississement de l'intima en réponse aux lésions causées par l'introduction d'un ballonnet chez la rate.

Effets sur l'utérus : Chez les animaux ayant une carence en œstrogènes (rates, lapines, singes), le chlorhydrate de raloxifène n'exerce pas de stimulation œstrogénique de l'utérus. Une légère augmentation du poids de l'utérus indépendante de la dose a été observée chez des rates ovariectomisées (un effet attribué à la rétention aqueuse dans le stroma), mais aucune stimulation de l'endomètre ni autre marqueur utérin sensible aux œstrogènes (c.-à-d. éosinophilie) n'ont été observés.

Le chlorhydrate de raloxifène ne reproduit pas les effets stimulateurs des œstrogènes sur l'utérus, il est un puissant antagoniste complet de l'augmentation du poids utérin dû aux œstrogènes, de l'éosinophilie, de l'expression endométriale de *c-fos* et de la synthèse du glycogène. À cet égard, le chlorhydrate de raloxifène est unique parmi les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques. Étant donné qu'il ne stimule aucun des processus physiologiques déclenchés par l'activation des récepteurs œstrogéniques, le chlorhydrate de raloxifène agit comme antagoniste complet dans l'utérus.

Effets sur les tumeurs mammaires : Comme on peut s'y attendre, le chlorhydrate de raloxifène n'a pas d'effet anti-prolifératif sur les lignées de cellules mammaires cancéreuses non dépendantes des œstrogènes, comme les cancers mammaires sensibles aux androgènes des souris Shionogi.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Aucun décès n'a été signalé chez des rates et des souris ayant reçu des doses orales uniques de 5 000 mg/kg de chlorhydrate de raloxifène. Une dose de 2 000 mg/kg administrée par voie intrapéritonéale à des rates a entraîné 20 % de mortalité. Les signes cliniques se limitaient à ceux-ci : faiblesse des pattes, selles molles et fèces de la couleur du composé chez les rates ayant reçu le chlorhydrate de raloxifène par voie orale et faiblesse des pattes, hypoactivité et mauvais toilettage chez celles l'ayant reçu par voie parentérale. Aucun effet n'a été observé chez les chiennes ou les singes qui ont reçu une dose orale unique de 300 mg/kg. Les singes Rhésus ont toléré une dose unique de 300 mg/kg de chlorhydrate de raloxifène sans présenter de signes physiques d'intoxication.

Toxicité due à des doses répétées

Des souris B6C3F1 à qui l'on a donné du chlorhydrate de raloxifène dans l'alimentation pendant 3 mois à des doses quotidiennes moyennes allant jusqu'à environ 120 mg/kg ont eu une diminution de la prise de poids sans aucun effet toxicologique important. L'effet le plus remarquable du traitement était une diminution du poids utérin due à l'effet antagoniste des œstrogènes. Des essais diététiques de 6 mois et 1 an sur des rates Fischer 344 à qui l'on a administré des doses allant jusqu'à environ 25 mg/kg ont donné des résultats similaires.

Chez le mâle, il y a eu diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids associés au traitement. Chez les rates, on a observé une diminution du poids utérin et une augmentation modérée du taux sérique de la phosphatase alcaline à toutes les doses. Des augmentations modérées du poids des surrénales se sont également produites chez les rats qui ont reçu le chlorhydrate de raloxifène, mais ces augmentations n'ont été associées à aucun changement

histologique substantiel. Chez les rats et les rates, il y a eu à toutes les doses minéralisation des tubules cortico-médullaires du rein. Dans un essai de 6 mois, on a administré des doses allant jusqu'à 30 mg/kg à des chiens, et les seuls effets liés au traitement étaient les suivants : diminution du poids de la prostate chez 2 des 4 chiens sous doses élevées, et aspermatogenèse et légère atrophie de la prostate chez 1 de ces 2 chiens. Les effets sur la prostate concordent avec l'activité pharmacologique du chlorhydrate de raloxifène. Aucun effet n'a été signalé chez les chiennes. Les essais à long terme sur les rats et les chiens n'ont révélé aucun changement prolifératif ni effet oculaire.

Dans les essais à court terme sur les souris CD-1, les rates Fischer 344 et les singes cynomolgus sous chlorhydrate de raloxifène à des doses allant jusqu'à environ 1 700, 700 et 1 000 mg/kg, respectivement, les résultats étaient similaires à ceux des essais à court et à long terme déjà présentés. Les principales observations chez les rongeurs étaient les suivantes : diminution de la consommation alimentaire et du poids, diminution du poids de l'utérus et de l'hypophyse; et hypoplasie utérine, métaplasie mucoïde vaginale et changements ovariens. Toutefois, chez les souris femelles, le poids corporel a augmenté à des doses de chlorhydrate de raloxifène ≥ 184 mg/kg. Les effets les plus importants chez les singes traités pendant un mois étaient les suivants : diminution de la consommation alimentaire, diverses anomalies des selles à doses élevées et réduction du poids du thymus chez les mâles. Une diminution du poids de l'utérus et des kystes ovariens ont été observés à toutes les doses. Mises à part les anomalies des selles chez les singes sous 1 000 mg/kg, la cause de tous les changements entraînés par le chlorhydrate de raloxifène était son action agoniste/antagoniste œstrogénique.

Une étude toxicologique de un an a été menée chez des singes cynomolgus afin d'évaluer les effets du chlorhydrate de raloxifène chez des femelles intactes, des femelles OVX et de jeunes mâles à des doses quotidiennes de chlorhydrate de raloxifène de 0, 15, 30, ou 100 mg/kg. Des élévations (2 à 6 fois les valeurs de référence) de la concentration d'alanine-transaminase sérique (ALT) ont été signalées dans tous les groupes de femelles OVX traitées par le chlorhydrate de raloxifène, mais seulement dans les groupes à doses moyennes et élevées des femelles intactes. Les taux sériques d'ALT chez les mâles n'ont pas été modifiés. On n'a pas observé d'élévation semblable des autres enzymes sériques associée à des troubles hépatiques ni d'altérations morphologiques significatives des hépatocytes chez les animaux traités. Étant donné qu'il a été démontré que les œstrogènes entraînent des élévations des taux sériques de transaminases en l'absence de lésions hépatocellulaires, les augmentations des taux sériques d'ALT observées dans cette étude sont vraisemblablement liées à l'activité œstrogénique du chlorhydrate de raloxifène dans le foie et ne traduisent pas une lésion hépatocellulaire. Une réduction du poids et une atrophie généralisée de l'utérus ont été observées chez les femelles intactes traitées par le chlorhydrate de raloxifène. Les utérus des femelles OVX traitées par le chlorhydrate de raloxifène étaient indiscernables (en poids et en morphologie) de ceux des femelles OVX témoins. Le poids des ovaires était significativement plus élevé dans les groupes à doses moyennes et élevées que dans le groupe témoin. Les ovaires des animaux traités par le chlorhydrate de raloxifène avaient des follicules en cours de développement et/ou des corps jaunes, mais pas de kystes folliculaires. Le poids de l'hypophyse était plus faible chez les mâles ayant reçu l'une ou l'autre des doses, tout comme le poids du thymus chez les mâles ayant reçu des doses élevées. Aucun de ces changements n'a toutefois été associé à une anomalie de la morphologie tissulaire. Il n'y avait aucune lésion proliférative dans les tissus ou les organes ni aucun effet oculaire. Tous les effets notés dans cette étude relevaient de l'activité

pharmacologique du chlorhydrate de raloxifène comme MSRE et aucun n'a été considéré comme un effet toxicologique important.

Carcinogénèse, tératogénèse et altération de la fécondité

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez la rate, une fréquence accrue de tumeurs de la granulosa et de la thèque a été observée chez les femelles recevant 279 mg/kg. L'exposition générale (ASC) au chlorhydrate de raloxifène dans ce groupe était environ 400 fois supérieure à celle des femmes ménopausées qui reçoivent une dose de 60 mg. Dans une étude de cancérogénicité de 21 mois chez la souris, on a observé une incidence accrue de tumeurs testiculaires à cellules de Leydig, d'adénomes et d'adénocarcinomes de la prostate chez les mâles recevant 41 ou 210 mg/kg, et de léiomyoblastomes prostatiques chez les mâles recevant 210 mg/kg. Il y avait une fréquence accrue de tumeurs de l'ovaire, y compris des tumeurs bénignes et malignes de la granulosa et de la thèque et des tumeurs épithéliales bénignes, chez les souris femelles qui recevaient de 9 à 242 mg/kg (0,3 à 32 fois l'ASC chez les humains). Les rongeurs femelles dans ces études ont été traités pendant leurs années reproductives lorsque leurs ovaires étaient fonctionnels et fortement sensibles aux stimulations hormonales. Au contraire, les ovaires de la femme après la ménopause sont relativement insensibles aux stimulations hormonales.

Dans des études de tératologie, une concentration sans effet observé de 0,1 mg/kg de chlorhydrate de raloxifène a été fixée pour les effets sur le fœtus des rates CD, mais des anomalies fœtales ont été signalées aux doses les plus faibles dans deux lignées de lapines. L'anomalie de croissance chez les rates était des côtes ondulées. Chez les lapines Dutch Belted à une dose de 10 mg/kg et chez les lapines blanches New Zealand à des doses \geq 0,1 mg/kg, les effets toxiques se sont manifestés par quelques cas d'hydrocéphalie (3 sur 56) et de communication interventriculaire (3 sur 338), respectivement.

Lorsqu'on a administré des doses quotidiennes $>$ 5 mg/kg à des rats et des rates avant et pendant l'accouplement, il n'y a pas eu de gravité. Chez les rats, des doses quotidiennes allant jusqu'à 100 mg/kg pendant au moins 2 semaines n'ont pas modifié la production ni la qualité du sperme, non plus que la performance de reproduction. À des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour chez les rates, le chlorhydrate de raloxifène a interrompu le cycle œstral, mais n'a pas retardé les accouplements fertiles après la fin du traitement; il a légèrement diminué la taille de la portée, prolongé la période de gestation et altéré la séquence développementale des nouveau-nés. Administré pendant la période de préimplantation, le chlorhydrate de raloxifène a retardé et interrompu l'implantation de l'embryon, ce qui a prolongé la gestation et réduit la taille de la portée, sans toutefois modifier le développement de la progéniture jusqu'au moment du sevrage. Les effets sur la reproduction et le développement observés chez les animaux cadrent avec l'activité du chlorhydrate de raloxifène sur les récepteurs œstrogéniques.

Mutagenèse

Le chlorhydrate de raloxifène n'a pas eu d'effets génotoxiques dans les tests suivants : le test d'Ames sur la mutagenèse des bactéries avec ou sans activation métabolique, l'épreuve de synthèse non programmée d'ADN dans des cellules hépatiques de rat, test de mutations géniques sur cellules de mammifère (lymphome de la souris), l'analyse des anomalies chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois, l'analyse *in vivo* de l'échange de chromatides sœurs chez le hamster chinois et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Le chlorhydrate de

raloxifène n'a pas entraîné la formation d'adduits d'ADN dans le foie de rats recevant une dose intrapéritonéale de 20 mg/kg

RÉFÉRENCES

1. Bryant HU, Glasebrook AL, Yang NN, Sato M. A pharmacological review of raloxifene. *J Bone Miner Metab* 1996; 14(1):1-9.
2. Evans G, Bryant HU, Magee D, Sato M, Turner RT. The effects of raloxifene on tibia histomorphometry in ovariectomized rats. *Endocrinol* 1994; 134(5): 2283-2288.
3. Glasebrook AL, Phillips DL, Sluka JP. Multiple binding sites for the anti-œstrogen raloxifene (LY156758). *J Bone Miner Res* 1993; 8(suppl. 1): S268.
4. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, Arnaud CD, Mason TM, Crans G, Akers R, Draper MW. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003 Jul Aug; 10(4):337-44.
5. Kauffman RF, Bryant HU. Selective œstrogen receptor modulators. *Drug News and Perspectives* 1995; 8(9):531-539.
6. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1747-1754.
7. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2002; 162: 1140-1143.
8. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook III TH. Raloxifene hydrochloride, a selective œstrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24 (1):115-128.
9. Nilsen J, Mor G, Naftolin F. Raloxifene induces neurite outgrowth in œstrogen receptor positive PC12 cells. *Menopause* 1998;5:211-216.
10. Richardson MA, Berg DT, Calnek DS, *et al.* 17-Estradiol, but not raloxifene, decreases thrombomodulin in the antithrombotic protein C pathway. *Endocrinol* 2000; 141(10): 3908-3911.
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, *et al.* Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1): 1-10.
12. Turner CH, Sato M, Bryant HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinol* 1994; 135(5): 2001-2005.
13. Walsh BW, Paul S, Wild RA, *et al.* The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 214-218.

14. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an oestrogen response element activated by metabolites of 17-estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273(5279): 1222-1225.
15. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, Grady D, Barrett-Connor E, Cox DA, Nickelsen T. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 1207-1213.
22. Recker RR, Kendler D, Recknor CP, Rooney TW, Lewiecki EM, Utian WH, Cauley JA, Lorraine J, Qu Y, Kulkarni PM, Caich CL, Wong M, Plouffe Jr. L, Stock JL. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone* (2007); 40: 843-851.
23. Étude de biodisponibilité comparative à dose unique sur deux formulations de chlorhydrate de raloxifène en comprimés, chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
24. Monographie d'Evista[®], Eli Lilly Canada inc. Date de révision : 10 octobre 2008.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-RALOXIFENE Chlorhydrate de raloxifène

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-RALOXIFENE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-RALOXIFENE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-RALOXIFENE est utilisé pour traiter ou prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Qu'est-ce que l'ostéoporose ?

L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os, ce qui les rend plus susceptibles de se casser. C'est une maladie qui survient fréquemment chez les femmes après la ménopause ou chez celles dont les ovaires ont été enlevés, car dans un cas comme dans l'autre, les taux d'œstrogènes diminuent. Divers facteurs peuvent favoriser l'ostéoporose, y compris :

- Race blanche ou asiatique
- Taille mince
- Ménopause précoce
- Tabagisme
- Consommation d'alcool
- Faible apport alimentaire en calcium
- Manque d'exercice
- Antécédents familiaux d'ostéoporose

Plus les facteurs de risque sont nombreux, plus la probabilité d'ostéoporose est élevée.

Au début, l'ostéoporose ne s'accompagne généralement pas de symptômes. Toutefois, si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner des fractures. Bien que la plupart des fractures soient douloureuses, les fractures vertébrales peuvent passer inaperçues jusqu'à ce que la taille diminue ou que la posture soit courbée. Les fractures peuvent survenir au cours de vos activités quotidiennes normales ou à la suite d'une légère blessure qui habituellement n'aurait pas causé une fracture.

Comment prévenir ou traiter l'ostéoporose ?

- Il faut avoir une alimentation équilibrée. La vitamine D et le calcium sont nécessaires pour avoir des os forts. Les besoins en vitamine D augmentent avec l'âge. En hiver, lorsqu'il y a moins de soleil, votre peau produit moins de vitamine D. Demandez à votre médecin si vous devez prendre des suppléments de vitamine D et de calcium.

- Il ne faut pas fumer.
- Il faut faire de l'exercice pour que les os restent forts et en bonne santé. Demandez à votre médecin de vous recommander un programme d'exercices approprié.
- L'alimentation, les exercices et les vitamines sont des éléments essentiels pour une bonne santé, mais ils peuvent s'avérer insuffisants pour contrer les effets de la carence en œstrogènes chez certaines femmes après la ménopause.

Par conséquent, certaines personnes peuvent avoir besoin d'un médicament comme TEVA-RALOXIFENE pour prévenir ou traiter l'ostéoporose.

Les effets de ce médicament :

TEVA-RALOXIFENE est un modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques ou MSRE. TEVA-RALOXIFENE n'est pas une hormone, mais il agit comme un œstrogène sur certaines parties de votre corps (dont les os), mais pas sur d'autres. Il favorise la formation d'os neuf, afin de prévenir ou de traiter l'ostéoporose.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-RALOXIFENE si :

- vous **n'avez pas** passé la ménopause. TEVA-RALOXIFENE est seulement indiqué chez les femmes **après la ménopause**.
- vous êtes **enceinte ou pourriez le devenir**. TEVA-RALOXIFENE **pourrait avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître**.
- vous **allaitez**. **On ne sait pas si TEVA-RALOXIFENE passe dans le lait maternel ni s'il peut avoir des effets sur le nourrisson**.
- vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines nécessitant un traitement médical. Ceci comprend les caillots dans les jambes, les poumons ou les yeux. TEVA-RALOXIFENE peut augmenter les risques de caillots sanguins.
- vous êtes allergique au chlorhydrate de raloxifène ou à l'un des ingrédients de TEVA-RALOXIFENE figurant dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont » ci-dessous.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de raloxifène.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol, polydextrose, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de 60 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Afin d'être sûre de recevoir le meilleur traitement possible, avant de prendre TEVA-RALOXIFENE avertissez votre médecin si :

- vous êtes enceinte ou vous allaitez, si vous avez toujours vos règles ou avez eu un saignement menstruel au cours de la

dernière année, car TEVA-RALOXIFENE n'est indiqué que chez les femmes ménopausées ;

- vous avez eu une réaction allergique à un médicament quelconque ;
- vous avez une intolérance au lactose, car TEVA-RALOXIFENE contient du lactose ;
- vous avez ou avez déjà eu des troubles du foie ;
- vous avez ou avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines qui ont nécessité un traitement médical. Si vous prenez de la warfarine (anticoagulant) ou d'autres dérivés de la coumarine, il se peut que TEVA-RALOXIFENE ne soit pas approprié pour vous. TEVA-RALOXIFENE est contre-indiqué chez les femmes ayant ou ayant déjà eu des caillots sanguins dans les veines. Si vous prenez des anticoagulants pour d'autres raisons, il est possible que votre médecin mesure votre temps de Quick (mesure de la coagulation du sang) et ajuste la dose de votre médicament quand vous commencerez à prendre TEVA-RALOXIFENE ;
- vous prenez d'autres médicaments vendus sous ordonnance ou non ;
- vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou vous avez des antécédents d'autres facteurs de risque significatifs d'AVC, comme des mini-AVC (parfois appelés accidents ischémiques transitoires ou AIT), ou un type de battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire).

Une période d'immobilisation prolongée peut augmenter les risques de caillots sanguins dans les veines. TEVA-RALOXIFENE peut accroître ces risques. Vous devez arrêter de prendre TEVA-RALOXIFENE au moins 3 jours avant une période d'immobilisation (par exemple si vous êtes alitée après une chirurgie ou si vous faites un long voyage en avion), afin de diminuer le risque de caillots sanguins. Une fois que vous aurez repris vos activités habituelles, vous pourrez recommencer à prendre TEVA-RALOXIFENE (voir la section **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant de commencer à prendre TEVA-RALOXIFENE.

L'effet de TEVA-RALOXIFENE est significativement réduit s'il est pris avec de la cholestyramine (les produits contenant de la cholestyramine comprennent Questran[®], Questran Léger[®], Alt-Cholestyramine Léger, Novo-Cholamine, Novo-Cholamine Léger et PMS-Cholestyramine). TEVA-RALOXIFENE et cholestyramine ne doivent donc pas être pris ensemble.

Il n'est pas recommandé de prendre TEVA-RALOXIFENE avec une hormonothérapie substitutive (ETS ou HTS), car les renseignements sur l'innocuité sont limités et aucune étude n'a été menée pour déterminer l'efficacité d'une telle association.

Vous devez toujours consulter votre médecin avant de prendre un autre médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez un comprimé de 60 mg de TEVA-RALOXIFENE une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments. TEVA-RALOXIFENE est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés. Vous pouvez commencer le traitement dès que vous avez fait exécuter votre ordonnance.

Vous pouvez trouver utile de prendre votre comprimé à la même heure tous les jours, afin que cela devienne une habitude. TEVA-RALOXIFENE ne sera efficace que si vous le prenez régulièrement. Par conséquent, vous devez le prendre aussi longtemps que votre médecin le recommande.

Surdosage :

Si vous prenez une dose excessive, communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous à l'urgence du centre hospitalier le plus proche. Montrez au médecin votre plaquette alvéolée de comprimés. Suivez ces directives même si vous n'avez pas de malaise ni de signes d'intoxication.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le Centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-RALOXIFENE, prenez un comprimé dès que vous vous en souvenez et prenez votre dose à l'heure habituelle le jour suivant. Ne prenez pas deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Bien que certaines femmes aient eu de légers effets indésirables au cours des essais cliniques, la plupart n'ont pas trouvé ces effets suffisamment graves pour arrêter le traitement par le chlorhydrate de raloxifène. Les effets indésirables les plus courants de TEVA-RALOXIFENE sont :

- les bouffées de chaleur
- les crampes aux jambes

Des symptômes semblables à ceux de la grippe ont également été observés couramment. Comme les œstrogénothérapies substitutives, TEVA-RALOXIFENE peut augmenter le risque de caillots sanguins dans les veines. Bien qu'il s'agisse d'un effet indésirable rare, si vous avez l'un des symptômes inhabituels énumérés ci-dessous, consultez immédiatement votre médecin :

- rougeurs, enflures, sensation de chaleur ou de douleur aux mollets ou aux jambes
- douleur thoracique soudaine, essoufflement
- changement soudain de votre vue

TEVA-RALOXIFENE n'est pas lié à des effets indésirables sur l'utérus, les seins ou la fonction mentale. Par conséquent, vous devez signaler à votre médecin tout saignement utérin inexpliqué, distension ou douleur mammaire, changement d'humeur ou détérioration de la fonction mentale.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Caillots dans les veines*			✓
Rares	Caillots dans les poumons*			✓
	Décès dû à un AVC**			

* Voir la section « PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES » pour connaître les symptômes associés aux caillots sanguins dans les veines. Si vous avez l'un des symptômes énumérés, consultez immédiatement votre médecin.

**Le risque de décès dû à un AVC lors d'un traitement par TEVA-RALOXIFENE peut être plus élevé chez les femmes qui ont déjà eu une crise cardiaque ou qui sont exposées à ce type d'évènement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise de TEVA-RALOXIFENE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tous les médicaments doivent être gardés hors de la portée des enfants. Conservez TEVA-RALOXIFENE dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un endroit sec.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais) ;
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant au : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le25 juillet 2011