

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evista 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, mikä vastaa 56 mg vapaata raloksifeeniemästä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää laktoosia (149,40 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.
Valkoisia, soikion muotoisia tabletteja, joihin on painettu numerotunniste '4165'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Evista -hoidon aihe on osteoporoosin hoito ja ehkäisy vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Evista -hoito vähentää merkittävästi nikamamurtumien ilmaantuvuutta, mutta ei lonkkamurtumien ilmaantuvuutta.

Kun vaihdevuodet ohittaneen naisen kohdalla päätetään hoidon valinnasta Evistan tai muun hoidon välillä estrogeenihoito mukaan lukien, on syytä huomioida lääkehoidon vaikutukset vaihdevuosien aiheuttamiin oireisiin, kohtuun, rintarauhaskudokseen sekä sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta. Tabletin voi ottaa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa ja aterioista riippumatta. Taudin luonteesta johtuen Evista on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Naisille, joiden ruokavalio sisältää vähän kalsiumia, suositellaan kalsium- ja D-vitamiinilisää.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse pienentää.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Evistaa ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4-3). Kohtalaisessa ja lievässä munuaisten vajaatoiminnassa Evistaa tulee käyttää varoen.

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Evistaa ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4.).

Pediatriset potilaat

Evistaa ei saa antaa lapsille. Ei ole asianmukaista käyttää Evistaa pediatrialle potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Ei saa käyttää hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.6).

Tuoreet tai anamnestiset tromboemboliset sairaudet mukaan lukien syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai verkkokalvolaskimon tromboosi.

Maksan vajaatoiminta, myös kolestaasi.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Selittämätön kohtuverenvuoto.

Evistaa ei pidä antaa potilaille, joilla on merkkejä tai oireita kohdun runko-osan syövästä, koska turvallisuutta tällä potilasryhmällä ei ole tutkittu riittävästi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raloksifeenin käyttöön liittyy lisääntynyt laskimotromboemبولian vaara, joka on samansuuruinen kuin hormonikorvaushoidon käytön yhteydessä ilmoitettu vaara. Jos potilaalla on lisääntynyt tromboemبولian vaara, hoidon hyöty-haittasuhde on arvioitava. Evista -lääkitys on lopetettava sairauksien ja muiden syiden aiheuttaman pitkittyneen immobilisaation ajaksi. Se lopetetaan mahdollisimman pian tai 3 päivää ennen potilaan immobilisoitumista. Lääkitystä ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin sairaus on ohi ja potilas on jälleen täysin liikkeellä.

Tutkimuksessa, joka tehtiin postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli todettu sepelvaltimotauti tai joilla oli lisääntynyt sepelvaltimotapahtumien vaara, lumelääkkeeseen verrattuna raloksifeeni ei vaikuttanut sydäninfarktiin, sairaalahoitoa vaativan akuutin koronaarioireyhtymän, kokonaiskuolleisuuden (mukaan lukien kaikista sydänverisuonisairauksista johtuvat) tai aivohalvauksen esiintyvyyteen. Kuitenkin raloksifeenia saaneilla naisilla aivohalvauksesta johtuva kuolleisuus lisääntyi. Aivohalvauksesta johtuvien kuolemien esiintyvyys oli raloksifeenia saaneilla 2,2/1000 naista/vuosi, vastaava luku oli lumelääkettä saaneilla 1,5/1000 naista/vuosi (ks. kohta 4.8). Raloksifeenin hyöty-haittasuhdetta tulee miettiä, kun raloksifeenia määrätään postmenopausaalisille naisille, joilla on anamneesissa aivohalvaus tai muita merkittäviä aivohalvauksen riskitekijöitä, kuten ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai eteisvärinä.

Endometriumin hyperplasiasta ei ole näyttöä raloksifeenin käytön yhteydessä. Mikä tahansa kohtuverenvuoto, joka ilmaantuu Evista -hoidon aikana, on odottamaton ja edellyttää perusteellista selvitystä. Raloksifeenihoidon aikana ilmenneen kohtuverenvuodon kaksi tavallisinta syytä olivat endometriumin atrofia ja endometriumin hyvänlaatuiset polyypit. Neljä vuotta raloksifeenihoitoa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoitiin hyvänlaatuisia endometriumin polyyppeja 0,9 %:lla, kun lumelääkettä saaneessa ryhmässä vastaava luku oli 0,3 %.

Raloksifeeni metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilailla, joilla on maksakirroosi ja lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A-luokka), raloksifeenin kerta-annos tuotti noin 2,5 kertaa korkeammat pitoisuudet plasmassa kuin vertailuryhmällä. Pitoisuuden kasvu oli suhteessa bilirubiinin kokonaispitoisuuteen. Siksi Evistaa ei tule antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Seerumin kokonaisbilirubiinin, gammaglutamyylitransferaasin, alkalisen fosfataasin ja maksan transaminaasiarvoja on seurattava hoidon aikana, jos arvot ovat kohonneita.

On olemassa rajoitetusti tietoa siitä, että potilailla joilla on anamneesissa oraalisen estrogeenin aiheuttama hypertriglyseridemia (> 5,6 mmol/l) raloksifeenin käyttöön saattaa liittyä selvästi kohonneet seerumin triglyseridit. Näiden potilaiden seerumin triglyseridiarvoja tulee seurata raloksifeenihoidon aikana.

Evistan käytön turvallisuutta rintasyöpäpotilailla ei ole tutkittu riittävästi. Evistan ja varhaisvaiheen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon käytettävien lääkkeiden tai adjuvanttihoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia. Näin ollen Evistaa tulisi käyttää osteoporoosin hoitoon tai ehkäisyyn ainoastaan sen jälkeen kun rintasyöpähoito, mukaan lukien adjuvanttihoito on saatettu päätökseen.

Raloksifeenin ja systeemisten estrogeenien samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska kokemukset näiden yhteiskäytöstä ovat rajalliset.

Evista ei vähennä kuumia aaltoja tai muita estrogeenin puutteesta johtuvia menopaussoireita.

Evista -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumkarbonaatin tai alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävien antasidien käyttö ei vaikuta raloksifeenialtistukseen.

Raloksifeenin ja varfariinin samanaikainen käyttö ei muuta kummankaan yhdisteen farmakokinetiikkaa. Protrombiiniajan vähäistä lyhenemistä on kuitenkin havaittu ja jos raloksifeenia käytetään samanaikaisesti varfariinin tai muiden kumariinijohdosten kanssa, protrombiiniaikaa on seurattava. Jos Evista -hoito aloitetaan kumariinilääkitystä (varfariini) saavilla potilailla, protrombiiniaika voi muuttua vielä useiden viikkojen aikana.

Raloksifeeni ei vaikuta metyyliprednisolonin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan.

Raloksifeeni ei vaikuta digoksiinin vakaassa tilassa (steady state) määritetyn imeytymistä kuvaavan pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC). Digoksiinin maksimipitoisuus (C_{max}) kasvoi alle 5 %.

Samanaikaisten lääkitysten vaikutusta raloksifeenin pitoisuuksiin veressä arvioitiin kliinisten ehkäisy- ja hoitotutkimusten aikana. Tavanomaisia samanaikaisesti käytettyjä lääkkeitä olivat parasetamoli, steroidittomat tulehduskipulääkkeet (kuten asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni ja naprokseeni), oraaliset antibiootit, H₁- ja H₂-salpaajat sekä bentsodiatsepiinit. Yhteiskäytön aikana ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia raloksifeenin pitoisuuksiin plasmassa.

Estrogeenia sisältävien emätinvoiteiden käyttö emättimen limakalvoatrofian oireisiin oli sallittua kliinisten tutkimusten aikana. Evista -ryhmässä voiteiden käyttö ei ollut yleisempää kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä.

In vitro raloksifeenilla ei ollut yhteisvaikutuksia varfariinin, fenytoiinin eikä tamoksifeenin kanssa.

Raloksifeenia ei saa käyttää samanaikaisesti kolestyramiinin (eikä muiden anionivaihtajahartsien) kanssa, sillä kolestyramiini vähentää merkittävästi raloksifeenin imeytymistä ja enterohepaattista kiertoa.

Raloksifeenin huippupitoisuudet laskevat, jos potilas käyttää samanaikaisesti ampisilliinia. Koska kokonaisimeytyminen ja poistumanopeus eivät kuitenkaan muutu, voidaan raloksifeenia käyttää samanaikaisesti ampisilliinin kanssa.

Raloksifeeni lisää jossain määrin hormoneja sitovien globuliinien pitoisuutta (sukupuolihormoneja sitovat globuliinit (SHBG), tyroksiinia sitova globuliini (TBG) ja kortikosteroideja sitova globuliini (CBG)), jolloin hormonien kokonaispitoisuudet suurenevät vastaavasti. Nämä muutokset eivät vaikuta vapaiden hormonien määriin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Evista on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää Evistaa. Raloksifeeni saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana. Jos tätä lääkevalmistetta käytetään erehdyksessä raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi käyttäessään lääkettä, tulee potilaalle kertoa lääkkeen mahdollisesti sikiölle aiheuttavasta vaarasta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö raloksifeeni tai sen metaboliitit rintamaitoon. Imeväiselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Näin ollen raloksifeenia ei voi suositella imettäville naisille kliiniseen käyttöön. Evista saattaa vaikuttaa lapsen kehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Raloksifeenilla ei ole merkityksellistä vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaihdevuodet ohittaneilla Evistaa käyttäneillä naisilla kliinisesti merkittävin haittavaikutus oli tromboemboliset tapahtumat (ks. kohta 4.4), joita ilmeni alle 1 % potilaista.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Alla oleva taulukko esittää haittavaikutukset ja niiden yleisyydet. Ne on kerätty yli 13 000 osteoporoosin hoito- ja ehkäisy tutkimuksiin osallistuneilta vaihdevuodet ohittaneilta naisilta, sekä myyntiluvan saannin jälkeiseltä ajalta. Hoidon kesto näissä tutkimuksissa vaihteli kuudesta kuukaudesta viiteen vuoteen. Suurin osa haittavaikutuksista ei tavallisesti ole edellyttänyt hoidon lopettamista.

Haittavaikutusten yleisyydet myyntiluvan saannin jälkeiseltä ajalta on laskettu plasebokontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista (joihin osallistui yhteensä 15 234 potilasta, joista 7601 sai 60 mg raloksifeenia ja 7633 sai lumelääkettä). Tutkimuksiin osallistui vaihdevuodet ohittaneita osteoporoosia tai sepelvaltimotautia sairastavia naisia tai naisia joilla on suurentunut sepelvaltimotaudin riski. Yleisyyksien laskennassa ei ole tehty vertailua plaseboryhmässä ilmaantuneiden haittavaikutusten yleisyyteen.

Osteoporoosin ehkäisy tutkimuksissa hoidon keskeytti haittavaikutusten takia 10,7 % Evistaa saaneista potilaista (N = 581) ja 11,1 % plaseboa saaneista potilaista (N = 584). Osteoporoosin hoitotutkimuksissa vastaavat luvut olivat 12,8 % Evista-ryhmästä (N = 2557) ja 11,1 % plaseboryhmästä (N = 2576).

Seuraavassa taulukossa on lueteltu kliinisissä osteoporoositutkimuksissa raportoidut, raloksifeenin käyttöön yhdistetyt haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

<p>Veri ja imukudos <i>Melko harvinainen:</i> trombosytopenia^a</p>
<p>Hermosto <i>Yleinen:</i> päänsärky migreeni mukaan lukien^a <i>Melko harvinainen:</i> kuolemaan johtava aivohalvaus</p>
<p>Verisuonisto <i>Hyvin yleinen:</i> vasodilataatio (kuumat aallot). <i>Melko harvinainen:</i> laskimotromboemboliatapahtumat mukaanlukien syvät laskimotukokset, keuhkoembolia ja verkkokalvolaskimon tromboosi, pinnallisten laskimoiden tromboflebiitti, valtimotukos/embolia^a</p>
<p>Ruoansulatuselimistö <i>Hyvin yleinen:</i> maha-suolikanavan oireet^a kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja dyspepsia.</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudos <i>Yleinen:</i> ihottuma^a</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos <i>Yleinen:</i> jalkojen lihaskouristukset</p>
<p>Sukupuolielimet ja rinnat <i>Yleinen:</i> lievät rintoihin kohdistuvat oireet^a kuten kipu, turvotus ja arkuus.</p>
<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat <i>Erittäin yleinen:</i> flunssan kaltaiset oireet. <i>Yleinen:</i> perifeeriset turvotukset.</p>
<p>Tutkimukset <i>Hyvin yleinen:</i> verenpaineen nousu^a</p>

^a sisällytetty myyntiluvan saannin jälkeen saadun käytön perusteella

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Plaseboryhmään verrattuna vasodilataation (kuumat aallot) ilmaantuvuus Evistaa käyttäneillä potilailla oli hieman korkeampi, osteoporoosin ehkäisy tutkimuksissa 24,3 % Evista -ryhmässä ja 18,2 % plaseboryhmässä. (vaihevuosista 2-8 vuotta). Osteoporoosin hoitotutkimuksissa (keski-ikä 66 vuotta) vastaavat luvut olivat Evista 10,6 % ja plasebo 7,1 %. Vasodilataation esiintyminen oli tavallisinta ensimmäisen kuuden hoitokuukauden aikana ja sitä ilmeni harvoin *de novo* tämän ajan jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 10101 postmenopausaalista naista, joilla oli todennettu sepelvaltimotauti tai suurentunut vaara saada sydäntapahtumia (RUTH), vasodilataation (kuumien aaltojen) ilmaantuvuus oli 7,8 % raloksifeeniryhmässä ja 4,7 % plaseboryhmässä.

Raloksifeenin plasebokontrolloitujen kliinisten osteoporoositutkimusten mukaan laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus (mukaan lukien syvät laskimotukokset, keuhkoembolia ja verkkokalvolaskimon tromboosi) oli noin 0,8 % eli 3,22 tapausta 1000 potilashoitovuotta kohti. Suhteellinen riski oli 1,60 (CI 0,95, 2,71) Evista-hoitoa saaneilla plaseboon verrattuna. Laskimotromboembolioiden riski oli suurin ensimmäisen neljän hoitokuukauden aikana. Pintaverisuonten tromboflebiitin esiintyvyys oli alle 1 %.

RUTH-tutkimuksessa laskimotromboembolisia tapahtumia esiintyi raloksifeeniryhmässä noin 2 %:lla tai 3,88 tapausta 1000 potilasvuotta kohti ja plaseboryhmässä 1,4 %:lla tai 2,70 tapausta 1000 potilasvuotta kohti. RUTH-tutkimuksessa kaikkien laskimotromboembolioiden (VTE) riskisuhde oli 1,44 (1,06-1,95). Pinnallisten laskimoiden tromboflebiittiä esiintyi raloksifeeniryhmässä 1 %:lla ja plaseboryhmässä 0,6 %:lla.

RUTH-tutkimuksessa raloksifeeni ei vaikuttanut aivohalvauksen ilmaantuvuuteen lumelääkkeeseen verrattuna. Kuitenkin raloksifeenia saaneilla naisilla aivohalvauksesta johtuva kuolleisuus lisääntyi. Aivohalvauksesta johtuvien kuolemien esiintyvyys oli raloksifeenia saaneilla 2,2/1000 naista/vuosi. Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 1,5/1000 naista/vuosi (ks. kohta 4.4). Keskimäärin 5,6 vuoden seurannan aikana 59 (1,2 %) raloksifeenia käyttänyttä naista kuoli aivohalvaukseen. Vastaava luku plaseboryhmässä oli 39 (0,8 %).

Muita todettuja haittavaikutuksia olivat jalkojen lihaskouristukset (osteoporoosin ehkäisy-tutkimuksessa Evista 5,5 %, plasebo 1,9 % ja hoitotutkimuksessa vastaavasti Evista 9,2 % ja plasebo 6 %). RUTH-tutkimuksessa alaraajojen lihaskouristuksia havaittiin 12 %:lla raloksifeeniryhmässä ja 8,3 %:lla plaseboryhmässä.

Flunssan kaltaisia oireita esiintyi 16,2 %:lla Evistaa saaneilla ja 14 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

Raloksifeenihoidossa perifeeristen turvotusten esiintyminen ei eronnut plasebosta tilastollisesti merkitsevästi ($p \geq 0,05$), mutta turvotusten esiintyminen oli merkitsevästi suhteessa annoksen suuruuteen. Osteoporoosin ehkäisy-tutkimuksessa Evista-hoitoa saaneilla perifeeristen turvotusten ilmaantuvuus oli 3,1 % ja plaseboa saaneilla 1,9 %, vastaavat luvut osteoporoosin hoitotutkimuksessa olivat Evista-ryhmässä 7,1 % ja plaseboryhmässä 6,1 %. RUTH-tutkimuksessa perifeerisiä turvotuksia esiintyi raloksifeeniryhmässä 14,1 %:lla ja plaseboryhmässä 11,7 %:lla ja ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Verihiutaleiden määrän lievää laskua (6-10 %) on kuvattu raloksifeenihoidon aikana plasebokontrolloiduissa kliinisissä osteoporoositutkimuksissa.

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua, joissa syy-yhteyttä raloksifeeniin ei voida poissulkea. Plaseboryhmässä näiden arvojen nousun ilmaantuvuus oli samankaltainen.

RUTH-tutkimuksessa postmenopausaalaisella naisella, joilla oli todennettu sepelvaltimotauti tai suurentunut vaara saada sydäntapahtumia, lisäksi ilmeni haittavaikutuksena sappikivitautia 3,3 %:lla raloksifeenipotilaista ja 2,6 %:lla plaseboa saaneilla. Ero raloksifeenin (2,3 %) ja plasebon (2,0 %) kolekystektomialuvuissa ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Evistaa on verrattu estrogeenihoitoon 317 potilaalla, joista 110 käytti lisäksi progestiinia jatkuvasti ja 205 syklistesti. Rintoihin liittyvien oireiden tai kohtuverenvuodon ilmaantuvuus oli raloksifeeniryhmässä merkitsevästi pienempi kuin hormonikorvaushoitoryhmissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Joissakin kliinisissä tutkimuksissa annettiin jopa 600 mg:n vuorokausiannosta 8 viikkoa sekä 120 mg:n vuorokausiannosta 3 vuotta. Kliinisten tutkimusten yhteydessä ei ole ilmoitettu yhtään raloksifeenin yliannostustapausta.

Aikuispotilailla yli 120 mg yksittäisellä annoksella ilmoitettuja oireita olivat jalkojen kouristukset ja huimaus.

Vahingossa sattuneista yliannostustapauksista alle 2-vuotiailla lapsilla suurin ilmoitettu annos on ollut 180 mg. Tällöin lapsilla ilmoitettuja oireita olivat ataksia, huimaus, oksentelu, ihottuma, ripuli, vapina ja punotus sekä koholla oleva alkalinen fosfataasi.

Suurin yliannos on ollut noin 1,5 grammaa. Yliannostustapauksiin ei ole ilmoitettu liittyneen kuolemia.

Raloksifeenihydrokloridille ei ole spesifistä antidootia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiivinen Estrogeenireseptorin Muuntelija.
ATC-koodi: G03XC01.

Vaikutusmekanismi ja Farmakodynaaminen vaikutus

Selektiivisenä estrogeenireseptorin muuntelijana (SERM) raloksifeenilla on selektiivisiä agonistisia tai antagonistisia vaikutuksia estrogeeniherkkiin kudoksiin. Se vaikuttaa agonistin tavoin luuhun ja osittain kolesterolin aineenvaihduntaan (laskee kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin pitoisuutta), mutta ei hypotalamukseen, kohtuun tai rintarauhaskudokseen.

Raloksifeenin biologiset vaikutukset, kuten myös estrogeenin vaikutukset, välittyvät estrogeenireseptorin kautta, johon raloksifeeni sitoutuu voimakkaasti säädellen näin geeniekspressiota. Sitoutuminen johtaa useiden estrogeenisäädelyjen geenien erilaiseen ekspressioon eri kudoksissa. Tiedetään, että estrogeenireseptori voi säädellä geeniekspressiota ainakin kahta eri reittiä myöten ja nämä reitit ovat kukin spesifisiä tietyille ligandeille, kudoksille ja/tai geeneille.

a) Luustovaikutukset

Vaihdevuosien mukanaan tuoma elimistön estrogeeninvajaus lisää huomattavasti luun resorptiota, luukatoa ja murtumariskiä. Luukato on erityisen nopeaa 10 ensimmäisen vaihdevuosien jälkeisen vuoden aikana, koska luuston kompensatorinen uudismuodostus ei riitä korvaamaan resorption aiheuttamaa katoa. Muita riskitekijöitä, jotka voivat johtaa osteoporoosiin ovat varhaiset vaihdevuodet, osteopenia (luun mineraalitiheys ainakin yhden standardipoikkeaman verran luumassan huippuarvon alapuolella), hento ruumiinrakenne, valkoihoinen tai aasialainen rotu sekä suvussa aiemmin todettu osteoporoosi. Korvaushoidot korjaavat yleensä luuston kiihtyneen resorption. Postmenopausaalilla naisilla, joilla on osteoporoosi, Evista vähentää nikamamurtumien esiintyvyyttä, ylläpitää luumassaa ja lisää luun mineraalitiheyttä (BMD).

Näihin riskitekijöihin perustuen Evista on indikoitu osteoporoosin ehkäisyyn 10 vuotta menopausista, kun BMD on alentunut 1,0 – 2,5 SD:tä nuoreen populaatioon verrattuna ottaen huomioon korkean elämänaikaisen osteoporoottisten murtumien riskin. Evista on myös indikoitu osteoporoosin hoitoon naisilla, joiden nikamien BMD on 2,5 SD alle nuoren vertailuaineiston sekä naisilla, joilla on nikamamurtuma tai -murtumia, riippumatta BMD:stä.

i) Murtumien esiintyvyys. Osteoporoosin ehkäisy tutkimukseen osallistui 7705 postmenopausaalista naista (keski-ikä 66 vuotta), joilla oli joko osteoporoosi tai osteoporoottinen murtuma. Kolmen vuoden Evista-hoito vähensi osteoporoosipotilailla nikamamurtumien ilmaantuvuutta 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79; $p < 0,001$). Hoitoryhmässä, jossa todettiin tutkimuksen alussa vähintään yksi osteoporoottinen murtuma, nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86; $p < 0,001$). Tarvitaan 3 vuoden Evista-hoito 45 osteoporoottisella naisella tai 15 naisella, jolla on osteoporoottinen murtuma, jotta voidaan estää vähintään yksi nikamamurtuma. Neljän vuoden Evista-hoito vähensi osteoporoosipotilailla nikamamurtumien ilmaantuvuutta 46 % (RR 0,54, CI 0,38, 0,75). Hoitoryhmässä, jossa todettiin tutkimuksen alussa vähintään yksi osteoporoottinen murtuma, nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni 32 % (RR 0,68, CI 0,56, 0,83). Pelkästään neljäntenä vuonna Evista-hoito vähensi uusien nikamamurtumien riskiä 39 % (RR 0,61, CI 0,43-0,88). Tehoa muiden kuin nikamamurtumien osalta ei ole toistaiseksi osoitettu. Tutkimusvuosina 4-8 potilaat saivat käyttää samanaikaisesti bisfosfonaattia, kalsitoniinia tai fluorida, lisäksi kaikki tutkimuspotilaat saivat kalsium- ja D-vitamiinilisää tutkimuksen aikana.

RUTH-tutkimuksessa kaikki kliiniset murtumat kerättiin toissijaisena päätetapahtumana. Evista pienensi nikamamurtumien esiintyvyyttä 35 %:lla plaseboon verrattuna (HR 0,65, CI 0,47-0,89).

Sekoittavina tekijöinä tuloksiin ovat voineet vaikuttaa lähtötason erot luun mineraalitiheydessä ja nikamanmurtumien määrässä. Ryhmien välillä ei ollut eroja uusien nikamanulkopuolisten murtumien esiintyvyydessä. Koko tutkimuksen keston ajan muiden luuhun vaikuttavien lääkkeiden käyttö oli sallittua.

ii) Luuston mineraalitiheys (bone mineral density = BMD). Evistan teho kerran päivässä annettuna on vahvistettu vaihdevuodet ohittaneilla (alle 60-vuotiailla) naisilla, joista osalla oli kohtu tallella. He käyttivät lääkettä kahden vuoden ajan. Naiset olivat ohittaneet vaihdevuodet 2-8 vuotta aiemmin. Kolmeen tutkimukseen osallistui 1764 vaihdevuodet ohittanutta naista, jotka saivat joko Evista-tabletteja ja kalsiumia tai plaseboa yhdistettynä kalsiumiin. Yhdessä näistä tutkimuksista naisille oli aikaisemmin tehty hysterektomia. Evista lisäsi plaseboon verrattuna merkitsevästi lonkkaluun yläosan, selkärangan ja koko kehon mineraalitiheyttä. Ero luun mineraalitiheydessä Evista- ja plasebohoitoa saaneiden välillä oli yleensä 2 %. Hoitoryhmässä havaittiin samansuuruinen luun mineraalitiheyden kasvu potilailla, jotka saivat Evista-lääkitystä jopa 7 vuotta. Ehkäisyhoitotutkimuksissa raloksifeenihoidon aikana selkärangan luun mineraalitiheys laski 37 %:lla ja nousi 63 %:lla ja reisiluun yläosan mineraalitiheys laski 29 %:lla ja nousi 71 %:lla.

iii) Kalsiumin kinetiikka. Evista vaikuttaa luun uudismuodostukseen ja kalsiumin aineenvaihduntaan samalla tavalla kuin estrogeeni. Evista vähensi luun resorptiota. Päivittäinen kalsiumtase muuttui keskimäärin 60 mg positiiviseen suuntaan. Tämä johtui pääasiassa virtsaan menetetyn kalsiumin vähenemisestä.

iv) Histomorfometria (luun laatu). Kun verrattiin Evistaa saaneiden potilaiden ja estrogeenia saaneiden potilaiden luun histologiaa, se oli normaali eikä mineralisaatiohäiriöitä, luun rakennepoikkeamia tai luuydinfibroosia todettu.

Raloksifeeni vähentää luun resorptiota. Tämä luuvaikutus ilmenee luuston aineenvaihdunnan merkkiaineiden määrän vähenemisenä seerumissa ja virtsassa, kineettisten radioisotooppitutkimusten perusteella luun resorption laskuna ja luun mineraalitiheyden nousuna sekä murtumaesiintyvyyden laskuna.

b) Vaikutukset lipidiaineenvaihduntaan sekä sydän- ja verisuonisairauksien vaaraan

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Evista 60 mg/vrk laski merkitsevästi kokonais- (3-6 %) ja LDL-kolesterolipitoisuutta (4-10 %). Kolesteroliarvot laskivat eniten niillä naisilla, joilla oli korkeimmat kolesterolin lähtöarvot. HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi. Kolmen vuoden Evista-hoidon jälkeen fibrinogeenipitoisuus laski 6,71 %. Osteoporoosin hoitotutkimuksessa Evista-ryhmän potilaat tarvitsivat merkitsevästi vähemmän kolesterolia alentavaa lääkitystä kuin plaseboryhmä.

Osteoporoositutkimuksessa 8 vuoden Evista-hoito ei vaikuttanut merkitsevästi sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin. RUTH-tutkimuksessakaan raloksifeeni ei vaikuttanut plaseboon verrattuna sydäninfarktin, sairaalahoitoa vaativan akuutin koronaarioireyhtymän, aivohalvauksen, tai kokonaiskuolleisuuden (mukaan lukien sydän- ja verisuonisairauskuolleisuus) esiintyvyyteen (kuolemaan johtavien aivohalvauksien riskin suurenemisen osalta katso kohta 4.4).

Laskimotromboembolioiden suhteellinen riski raloksifeenihoidon aikana oli 1,60 (CI 0,95, 2,71) plaseboon verrattuna, ja estrogeeniin tai hormonikorvaushoitoon verrattuna 1,0 (CI 0,3, 6,2). Tromboembolioiden vaara oli suurimmillaan hoidon neljän ensimmäisen kuukauden aikana.

c) Vaikutukset endometriumiin ja lantiopohjaan

Kliinisissä tutkimuksissa Evista ei stimuloinut vaihdevuodet ohittaneiden naisten kohdun limakalvoa. Raloksifeenin käyttöön ei ole liittynyt plaseboon verrattuna enempää tiputteluvuotoa tai jatkuvaa vuotoa eikä endometriumin hyperplasiaa. Lähes 3000 transvaginaalisen kaikututkimuksen tulokset arvioitiin. Nämä tutkimukset oli tehty 831 eri annoksia saaneille naisille. Raloksifeenihoitoa saaneilla naisilla endometriumin paksuus ei poikennut plaseboryhmästä. Kolmen vuoden aikana endometrium paksuuntui ainakin 5 mm tai enemmän 1,9 %:lla 211 raloksifeenihoitoa saaneesta naisesta

(raloksifeeniannos 60 mg/vrk) ja 1,8 %:lla 219 plaseboa saaneesta naisesta transvaginaalisen kaikututkimuksen perusteella. Verenvuodon ilmaantuvuudessa ei ollut eroja raloksifeeni- ja plaseboryhmän välillä.

Kuuden kuukauden Evista-hoidon (60 mg/vrk) jälkeen otetut biopsiat osoittivat, ettei kohdun limakalvo ollut proliferoitunut yhdelläkään potilaalla. Lisäksi tutkimuksessa, jossa päivittäinen Evista-annos oli 2,5-kertainen suositeltuun annokseen verrattuna Evistan käyttöön ei liittynyt kohdun limakalvon proliferaatiota eikä kohtutilavuuden kasvua.

Osteoporoosin hoitotutkimuksessa endometriumien paksuus tutkittiin vuosittain 4 vuoden ajan 1644 potilaalla. Evistaa saaneilla naisilla endometriumien paksuus ei poikennut perustasosta neljän vuoden hoidon jälkeen. Emätin- tai tipotteluvuotojen esiintyvyydessä ei ollut eroja Evista- ja plaseboryhmässä. Evistaa saaneet naiset tarvitsivat plaseboryhmää harvemmin kirurgisia toimenpiteitä kohdun laskeuman takia. Kolme vuotta kestäneestä raloksifeenihoitosta kerätty turvallisuustieto osoittaa, ettei raloksifeenihoito lisää lantiopohjan relaksaatiota eikä tarvetta lantiopohjan leikkaukseen.

Neljän vuoden hoidon jälkeen raloksifeeni ei lisännyt kohdun runko-osan tai munasarjan syövän vaaraa. Neljä vuotta raloksifeenihoitoa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoitiin hyvänlaatuisia endometriumien polyyppjeja 0,9 %:lla, kun plaseboryhmässä vastaava luku oli 0,3 %.

d) Vaikutukset rintarauhaskudokseen

Evista ei stimuloi rintarauhaskudosta. Kaikissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa Evistaa saaneilla potilailla rintoihin liittyvät haittavaikutukset eivät poikenneet vakavuudeltaan eivätkä ilmaantuvuudeltaan plasebosta (ei rintojen turvotusta, arkuutta ja kipua).

Yli neljän vuoden osteoporoosin hoitotutkimuksessa (7705 potilasta) Evista vähensi plaseboon verrattuna rintasyövän riskiä 62 % (RR 0,38, CI 0,21-0,69), invasiivisen rintasyövän riskiä 71 % (RR 0,29, CI 0,13-0,58) ja invasiivisen estrogeenireseptoripositivisen (ER) rintasyövän riskiä 79 % (RR 0,21, CI 0,07-0,50). Evistalla ei ole vaikutusta ER-negatiivisen rintasyövän riskiin. Nämä havainnot ovat sopusoinnussa sen kanssa, ettei raloksifeeni toimi estrogeeniagonistin tavoin rintarauhaskudoksessa.

e) Vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin

Negatiivisia vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin ei ole havaittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Raloksifeeni imeytyy nopeasti suun kautta otettuna. Peroraalisesta annoksesta imeytyy noin 60 %. Raloksifeeni glukuronoituu huomattavassa määrin ennen kuin se saavuttaa elinjärjestelmät. Raloksifeenin absoluuttinen hyötyosuus on 2 %. Aika, joka kuluu plasman keskimääräisen huippupitoisuuden ja biologisen hyötyosuuden saavuttamiseen, riippuu raloksifeenin ja sen glukuronidimetaboliittien systeemisestä muuttumisesta toisikseen ja enterohepaattisesta kierrosta.

Jakautuminen

Raloksifeeni jakautuu elimistöön laajasti. Jakautumistilavuus ei riipu annoksesta. Raloksifeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (98-99 %).

Biotransformaatio

Raloksifeenilla on mittava ensikierron metabolia, jossa muodostuu glukuronidikonjugaatteja: raloksifeeni-4'-glukuronidi, raloksifeeni-6-glukuronidi ja raloksifeeni-6,4'-diglukuronidi. Muita metaboliitteja ei ole todettu. Raloksifeenin osuus hydrolysoidun plasman sisältämästä kokonaisraloksifeenipitoisuudesta (joka edustaa raloksifeenin ja sen glukuronidimetaboliittien yhteistä pitoisuutta) on alle prosentin. Raloksifeenin plasmapitoisuuksia ylläpitää lääkkeen enterohepaattinen kiertokulku, ja raloksifeenin puoliintumisaika plasmassa on 27,7 tuntia.

Yksittäisen raloksifeeniannoksen farmakokineettiset tulokset ovat sovellettavissa toistuvan annoksen farmakokineetiikkaan. Raloksifeeniannoksen lisääminen aiheuttaa suhteellisesti hieman pienemmän pitoisuuskäyrän alle jäävään pinta-alan (AUC) suurenemisen kuin annoslisän perusteella olisi odotettavissa.

Eliminaatio

Suurin osa raloksifeeniannoksesta ja sen glukuronidimetaboliiteista erittyy viiden vuorokauden kuluessa pääasiassa ulosteisiin; alle 6 % erittyy virtsaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat - Alle 6 % kokonaisannoksesta poistuu virtsan mukana. Populaatiofarmakokineettikatutkimuksissa 47 %:n lasku kehon rasvattomaan massaan suhteutetussa kreatiniinipuhdistumassa johti 17 %:n pienentymiseen raloksifeenin puhdistumassa ja 15 %:n pienentymiseen raloksifeenikonjugaattien puhdistumassa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat - Maksakirroosia ja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh –luokka A) raloksifeenin kerta-annoksen farmakokineetiikka on verrattu lääkkeen farmakokineetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla. Plasman raloksifeenipitoisuus oli maksakirroosipotilailla noin 2,5-kertainen verrattuna terveisiin ja pitoisuudet korreloivat seerumin bilirubiinipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla todettiin ovarioiden granuloosa-teekasolukasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen suurta annosta saaneissa naaraissa (279 mg/kg/vrk). Tässä ryhmässä systeeminen altistus (AUC) raloksifeenille oli noin 400-kertainen verrattuna vaihdevuodet ohittaneiden naisten 60 mg:n annokseen. Hiirillä tehdyssä 21 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin kivesten interstitiaalisoluperäisten kasvainten sekä eturauhasadenoomien ja -adenokarsinoomien esiintyvyyden kasvua, kun uroshiiret olivat saaneet 41 mg/kg tai 210 mg/kg annoksia sekä prostatan leiomyoblastoomia annoksella 210 mg/kg. Naarashiirissä todettiin lisääntynyt ovarioiskasvainten ilmaantuvuus, kun hiiret olivat saaneet 9 mg/kg - 242 mg/kg annoksia (0,3-32 kertaa AUC ihmisellä). Tässä tutkimuksessa ovarioikasvaimet käsittivät hyvän- ja pahanlaatuisia granuloosa-teekasolukasvaimia ja hyvänlaatuisia epiteelisoluperäisiä ovariotuumoreita. Tutkimuksissa naarasjyrsijät olivat fertiilissä iässä ja niiden munasarjat olivat siten toiminnallisia ja vastasivat siksi hyvin hormonistimulaatioon. Toisin kuin tässä koe-eläinmallissa, jossa munasarjat vastasivat voimakkaasti ärsykkeisiin, ihmisen munasarjat vaihdevuosien jälkeen vastaavat suhteellisen heikosti sukuhormonistimulaatioon.

Raloksifeeni ei ollut genotoksinen yhdessäkään laajan koesarjan osassa.

Raloksifeenin vaikutukset eläimen reproduktioon ja kehitykseen sopivat raloksifeenin farmakologiseen profiiliin. Annos 0,1 - 10 mg/kg vuorokaudessa häiritsi naarasrottien estrussykliä hoidon aikana, mutta ei myöhentänyt parittelua hoidon jälkeen ja pienensi vain vähäisessä määrin pesueiden kokoa, lisäsi gestaation pituutta, ja muutti vastasyntyneisyyskauden kehitysaikataulua. Kun raloksifeenia annettiin preimplantaation aikana, sikiöiden implantaatio myöhentyi ja häiriintyi, ja tämän seurauksena tiineys pitkittyi, pesueet pienenevät mutta vaikutuksia poikasten kehitykseen emosta vieroitukseen saakka ei ilmennyt. Teratologiset tutkimukset tehtiin kaneilla ja rotilla. Kaneilla oli keskenmenoja, vähäisessä määrin sydänkammioiden väliseinäaukkoja ($\geq 0,1$ mg/kg) ja hydrokefalusta (≥ 10 mg/kg). Rotilla havaittiin sikiön kehityksen hidastumista, kylkiluumuutoksia sekä munuaiskavitaatiota (≥ 1 mg/kg).

Raloksifeenilla on voimakas antiestrogenivaikutus rotan kohtuun ja se esti estrogenista riippuvien rintarauhas kasvainten kasvua rotissa ja hiirissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti:
povidoni,
polysorbaatti 80,
vedetön laktoosi,
laktoosimonohydraatti,
krospovidoni,
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällys:
titaanidioksidi (E171),
polysorbaatti 80,
hypromelloosi,
makrogoli 400,
karnaubavaha.

Elintarvikeväriksi hyväksytty painomuste:
sellakka,
propyleeniglykoli,
indigokarmiini (E132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tabletit eivät saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Evista-tabletit on pakattu joko PVC/PE/PCTFE-läpipainopakkauksiin tai HDPE-muovipurkkeihin. Läpipainopakkaukset sisältävät 14, 28 tai 84 tablettia. Purkit sisältävät 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/98/073/001
EU/1/98/073/002
EU/1/98/073/003
EU/1/98/073/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 5. elokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 8. elokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PP.KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

INPHARMASCI
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

- **Reseptilääke.**

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN ETIKETTI, PURKIN KOTELO:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVISTA 60 mg kalvopäällysteisiä tabletteja
raloksifeenihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, vastaa 56 mg raloksifeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät laktoosia.

Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tabletit eivät saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/073/004

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Evista

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVISTA 60 mg kalvopäällysteisiä tabletteja
raloksifeenihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg raloksifeenihydrokloridia, vastaa 56 mg raloksifeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät laktoosia.

Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tabletit eivät saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/073/001 14 kalvopäällysteitä tablettia
EU/1/98/073/002 28 kalvopäällysteitä tablettia
EU/1/98/073/003 84 kalvopäällysteitä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Evista

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLION TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVISTA 60 mg kalvopäällysteisiä tabletteja
raloksifeenihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SUBSTIPHARM

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Evista 60 mg kalvopäällysteiset tabletit raloksifeenihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä selosteessa kerrotaan:

1. Mitä Evista on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Evista-tabletteja
3. Miten Evistaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evista-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Evista on ja mihin sitä käytetään

Evistan sisältämä lääkeaine on raloksifeenihydrokloridi.

Evistaa käytetään vaihdevuosi-ikä ohittaneiden naisten osteoporoosin hoitoon ja ehkäisyyn. Se vähentää nikamamurtumien riskiä vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla on osteoporoosi. Lonkkamurtumien riskin vähenemistä ei ole osoitettu.

Näin Evista toimii:

Evista kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä Selektiiviset EstrogeeniReseptorin Muuntelijat (SERM). Kun nainen tulee vaihdevuosi-ikä, elimistön naissukupuushormonin, estrogeenin pitoisuus laskee. Evistalla on joitakin estrogeenin edullisista vaikutuksista naisilla, jotka ovat ohittaneet vaihdevuosi-ikä.

Osteoporoosi on sairaus, joka heikentää ja haurastuttaa luita - tämä sairaus on erityisen tavallinen vaihdevuosi-ikä ohittaneilla naisilla. Vaikkakaan osteoporoosi ei välttämättä aiheuta aluksi oireita, taudin seurauksena todennäköisyys saada luun murtumia, etenkin selkärangan, lonkan ja ranteiden murtumia kasvaa. Osteoporoosi voi aiheuttaa selkäkipuja, vartalon lyhenemistä ja köyryselkäisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Evista -tabletteja

Älä ota Evista-tabletteja

- Jos sinua hoidetaan tai on hoidettu jaloissa olevan veritulpan takia (syvä laskimotukos), keuhkoveritulpan takia tai silmän verkkokalvon laskimotukoksen takia.
- Jos olet allerginen raloksifeenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos on mahdollista, että voit vielä tulla raskaaksi. Evista voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Jos sinulla on maksasairaus (esimerkiksi kirroosi, lievä maksan vajaatoiminta tai sappitukokseen liittyvä keltaisuus).
- Jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- Jos sinulla on selittämätöntä emätinverenvuotoa. Ota tässä tapauksessa yhteyttä lääkäriisi vuodon syyn selvittämiseksi.

- Jos sinulla on aktiivisessa vaiheessa oleva kohtusyöpä, koska riittävät kokemukset Evistan käytöstä puuttuvat tämän sairauden aikana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Evistaa.

- Jos joudut olemaan liikkumatta jonkin aikaa. Tällaisia tilanteita voivat olla esimerkiksi, jos joudut käyttämään pyörätuolia, joudut pitemmäksi aikaa sairaalahoitoon, joudut vuoteeseen pitemmäksi aikaa leikkauksen takia tai sairastut yllättäen. Nämä voivat lisätä veritulpan riskiä (syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa tai silmän verkkokalvon laskimotukos).
- Jos sinulla on ollut aivohalvaus tai lääkärisi on kertonut, että sinulla on suuri vaara saada aivohalvaus.
- Jos sinulla on maksasairaus.
- Jos sairastat rintasyöpää, koska Evistan käytöstä ei ole riittävästi kokemusta rintasyöpää sairastavilla naisilla.
- Jos käytät estrogeenivalmistetta suun kautta.

On epätodennäköistä, että Evista aiheuttaa verenvuotoa emättimestä. Kaikki Evista-hoidon aikana ilmenevät verenvuodot emättimestä ovat odottamattomia ja vaativat lääkärin tutkimusta.

Evista ei vähennä vaihdevuosisoireita kuten kuumia aaltoja.

Evista laskee kolesterolin kokonaispitoisuutta ja LDL-kolesterolia (“paha kolesteroli”). Yleensä se ei muuta triglyseridien tai HDL-kolesterolin (“hyvä kolesteroli”) pitoisuutta. Jos olet kuitenkin käyttänyt estrogeenia aikaisemmin ja sinulla oli voimakkaasti kohonneet triglyseridiarvot, keskustele asiasta lääkärisi kanssa ennen Evista-hoidon aloittamista.

Evista sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on laktoosi-intoleranssi (maitosokerin pilkkoutumishäiriö), ota yhteyttä lääkäriisi, ennen kuin otat tätä lääkettä.

Muut lääkevalmisteet ja Evista

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jos käytät digitalisryhmän sydänlääkettä tai veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä (“verenohennuslääkkeitä”), esim. varfariinia, lääkäri voi joutua säätämään näiden lääkkeiden annosta.

Kerro lääkärillesi, jos käytät kolestyramiinia sisältävää lääkettä, sillä Evista ei välttämättä tehoa hyvin. Kolestyramiinia käytetään pääasiassa rasva-aineenvaihdunnan häiriöiden hoitoon.

Raskaus ja imetys

Evista on tarkoitettu ainoastaan vaihdevuosi-ikäisille naisille eivätkä sitä saa käyttää naiset, jotka voivat tulla raskaaksi. Evista voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Älä ota Evistaa imetyksen aikana, sillä lääke voi erittyä äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Evistalla ei ole merkityksellistä vaikutusta autolla-ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

3. Miten Evistaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos on yksi tabletti päivässä. Tabletin voi ottaa mihin aikaan päivästä tahansa, mutta tabletti on paras ottaa samoihin aikoihin joka päivä. Voit ottaa tabletin yhtä hyvin aterian yhteydessä tai niiden välillä.

Tabletit otetaan suun kautta.

Niele tabletti kokonaisena veden kanssa. Älä halkaise tai murskaa tablettia. Halkaistu tai murskattu tabletti voi maistua pahalta ja voit mahdollisesti saada väärän annoksen Evistaa.

Lääkärisi kertoo, miten pitkään sinun tulee käyttää Evista-läkettä. Lääkärisi saattaa myös neuvoa sinua ottamaan lisäksi kalsiumia eli kalkkia ja/tai D-vitamiinia.

Jos otat enemmän Evista -tabletteja kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle jos olet ottanut enemmän lääkettä kuin lääkäri oli määrännyt. Voit saada lihaskouristuksia jalkoihin tai tuntea huimausta.

Jos unohtat ottaa Evista -tabletin

Ota tabletti heti kun huomaat sen ja jatka sen jälkeen kuten ennen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Evista -tablettien oton

Älä lopeta Evista-lääkitystä neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. On tärkeää, että jatkat Evistan käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Evista voi hoitaa ja ehkäistä osteoporoosia vain, jos jatkat lääkkeen käyttöä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat Evistaan liittyvät haittavaikutukset ovat olleet lieviä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (enemmän kuin yksi tapaus 10 potilasta kohti) ovat:

- kuumat aallot
- flunssan kaltaiset oireet
- ruuansulatuskanavan oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja muut vatsavaivat
- kohonnut verenpaine

Yleisiä haittavaikutuksia (1-10 tapausta 100 potilasta kohti) ovat:

- päänsärky migreeni mukaan lukien
- lihaskouristukset säärissä ("suonenveto")
- käsien, jalkaterien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- sappikivet
- ihottuma
- lievät rintoihin liittyvät oireet kuten kipu, turvotus ja arkuus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (1-10 tapausta 1000 potilasta kohti) ovat:

- suurentunut verisuonitukosten vaara alaraajoissa (syvä laskimotukos)
- suurentunut verisuonitukosten vaara keuhkoissa (keuhkoveritulppa)
- suurentunut verisuonitukosten vaara silmässä (verkkokalvon laskimotukos)
- ihon punoitus ja kipu laskimon ympäristössä (pinnallinen laskimotulehdus)
- valtimotukos (esim. aivohalvaus) sekä suurentunut riski kuolla aivohalvaukseen
- verihutaleiden väheneminen

Maksaentsyymien veripitoisuudet voivat harvoin nousta Evista-hoidon aikana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Evista-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä tabletit alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Evista sisältää

- Vaikuttava aine on raloksifeenihiydrokloridi. Yksi tabletti sisältää 60 milligrammaa raloksifeenihiydrokloridia, joka vastaa 56 milligrammaa raloksifeenia.

- Muut aineet ovat:

Tabletti: povidoni, polysorbaatti 80, vedetön laktoosi, laktoosimonohydraatti, krospovidoni, magnesiumstearaatti.

Tabletin kalvopäällyste: titaanidioksidi (E171), polysorbaatti 80, hypromelloosi, makrogoli 400, karnaubavaha.

Elintarvikeväriksi hyväksytty muste: sellakka, propyleeniglykoli ja indigokarmiini (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Evista on valkoinen, soikeanmallinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on numerotunniste 4165.

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin tai muovipurkkeihin. Läpipainopakkauksissa on 14, 28 tai 84 tablettia. Muovipurkeissa on 100 tablettia. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Ranska.

Valmistaja:

INPHARMASCI, ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies, 1 rue de Nungesser, 59121 Prouvy, Ranska.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/ Belgien
SUBSTIPHARM
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

България
SUBSTIPHARM
Тел.: +33 1 43 18 13 00

Česká republika
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Danmark
SUBSTIPHARM
Tlf: +33 1 43 18 13 00

Deutschland
SUBSTIPHARM
Tel: +49 172-2802911

Eesti
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Ελλάδα
Φαρμασερβ-Λίλλυ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
SUBSTIPHARM
Tel: +34 600 601 890

France
SUBSTIPHARM
Tél: +33 1 43 18 13 00

Hrvatska
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Ireland
SUBSTIPHARM
Tel: +33 9 71 35 39 06

Ísland
SUBSTIPHARM
Simi: +33 1 43 18 13 00

Italia
SUBSTIPHARM
Tel: +39 35 11 34 34 46

Κύπρος
SUBSTIPHARM
Τηλ: +33 1 43 18 13 00

Latvija
SUBSTIPHARM
Tel.: +33 1 43 18 13 00

Lietuva
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Luxembourg/Luxemburg
SUBSTIPHARM
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Malta
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Nederland
SUBSTIPHARM
Tel: +31 657321695

Norge
SUBSTIPHARM
Tlf: +33 1 43 18 13 00

Österreich
SUBSTIPHARM
Tel: +43 6608044474

Polska
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Portugal
SUBSTIPHARM
Tel: +35 19 24 42 39 34

România
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Slovenija
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Slovenská republika
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Suomi/Finland
SUBSTIPHARM
Puh./Tel: +33 1 43 18 13 00

Sverige
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

United Kingdom (Northern Ireland)
SUBSTIPHARM
Tel: +33 1 43 18 13 00

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi: kuukausi VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.