

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evista 60 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene lattosio (149,40 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, di forma ellittica.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Evista è indicato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. Evista riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali da osteoporosi, ma non quelle femorali.

Nel determinare la scelta di Evista o di altre terapie, inclusa quella con estrogeni, per una singola donna in post-menopausa, si devono considerare i sintomi della menopausa, gli effetti sui tessuti uterino e mammario, i rischi e benefici cardiovascolari (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno per somministrazione orale, che può essere assunta in qualsiasi momento della giornata e indipendentemente dai pasti. A causa della natura di questa patologia, Evista è destinato per un impiego a lungo termine.

In genere sono consigliati supplementi di calcio e vitamina D in donne con ridotta assunzione di calcio nella dieta.

Anziani

Nelle donne anziane non è necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale:

Evista non deve essere usato nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.3). Nelle pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato, Evista deve essere usato con cautela.

Insufficienza epatica:

Evista non deve essere usato nelle pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica:

Evista non deve essere usato nei bambini e nelle bambine di ogni età. L'uso di Evista nella popolazione pediatrica non è appropriato.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Non deve essere somministrato a donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

Episodi tromboembolici venosi (VTE) pregressi o in atto, compresi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica.

Insufficienza epatica, compresa la colestasi.

Insufficienza renale grave.

Sanguinamento uterino di natura imprecisata.

Evista non deve essere usato in pazienti con segni o sintomi di carcinoma dell'endometrio poiché la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è stata adeguatamente studiata.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Raloxifene si associa ad un aumentato rischio di episodi tromboembolici venosi che è simile al rischio riscontrato in associazione con terapia ormonale sostitutiva in atto. Nelle pazienti a rischio di eventi tromboembolici venosi di qualsiasi etiologia deve essere valutato il bilancio rischio-beneficio. Evista deve essere sospeso in presenza di una qualsiasi malattia o situazione che comporti un prolungato periodo di immobilizzazione. La sospensione deve avvenire non appena possibile in caso di malattia, o tre giorni prima che inizi il periodo di immobilizzazione. La terapia non deve essere ripresa fino a che la causa della sospensione non sia stata risolta e la paziente abbia recuperato la completa mobilità.

In uno studio su donne in post-menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici il raloxifene, rispetto al placebo, non ha influenzato né l'incidenza di infarto del miocardio, né le ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, né la mortalità complessiva, compresa la mortalità totale cardiovascolare, né il numero di ictus cerebrali. Comunque, nelle donne in terapia con raloxifene c'è stato un aumento della mortalità per ictus cerebrale.

L'incidenza della mortalità per ictus cerebrale è stata di 2,2 su 1.000 donne per anno con il raloxifene verso 1,5 su 1.000 donne per anno con il placebo (vedere paragrafo 4.8). Questi dati devono essere tenuti in considerazione in caso di prescrizione di raloxifene a donne in post-menopausa con una storia clinica di ictus cerebrale o con altri fattori di rischio significativi per l'ictus cerebrale, come l'attacco ischemico transitorio o la fibrillazione atriale.

Non è stata dimostrata proliferazione endometriale. Qualsiasi sanguinamento uterino che si verificasse in corso di terapia con Evista è inatteso e deve essere sottoposto a completi accertamenti da parte di uno specialista. Le due diagnosi più frequenti associate al sanguinamento uterino durante il trattamento con raloxifene sono state l'atrofia endometriale ed i polipi endometriali benigni. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che furono trattate con placebo.

Raloxifene viene metabolizzato essenzialmente nel fegato. Dosi singole di raloxifene somministrate a pazienti con cirrosi e con moderata insufficienza epatica (di classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) hanno determinato concentrazioni plasmatiche di raloxifene di circa 2,5 volte superiori ai controlli. L'incremento è correlato con le concentrazioni di bilirubina totale. Pertanto, l'uso di Evista non è raccomandato nelle pazienti con insufficienza epatica. Durante il trattamento devono essere attentamente monitorati bilirubinemia totale, gammaglutamiltransferasi, fosfatasi alcalina, alanina transferasi ed aspartato transferasi qualora si riscontrino valori elevati.

Dati clinici limitati suggeriscono che nelle pazienti con episodi precedenti di ipertrigliceridemia (> 5,6 mmol/l) causata dall'assunzione di estrogeni per via orale, il raloxifene può essere associato con un marcato aumento della trigliceridemia. Nelle pazienti con questa anamnesi che assumono raloxifene i valori sierici dei trigliceridi devono essere monitorati.

La sicurezza di Evista nelle pazienti con carcinoma della mammella non è stata adeguatamente studiata. Non sono disponibili dati sull'impiego contemporaneo di Evista con agenti usati nel trattamento del carcinoma della mammella in fase precoce od avanzata. Pertanto Evista deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi soltanto dopo che il trattamento del carcinoma della mammella, inclusa la terapia adiuvante, sia stato completato.

Dal momento che le informazioni sulla sicurezza relativamente alla somministrazione contemporanea di raloxifene ed estrogeni per via sistemica sono limitate, tale uso non è raccomandato.

Evista non è efficace nel ridurre la vasodilatazione (vampate di calore) od altri sintomi della menopausa associati ad una mancanza di estrogeni.

Evista contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La co-somministrazione sia di carbonato di calcio che di antiacidi contenenti idrossido di magnesio e alluminio non influenzano la biodisponibilità del raloxifene.

La co-somministrazione di raloxifene e warfarin non modifica le rispettive farmacocinetiche. Tuttavia, sono state osservate modeste riduzioni del tempo di protrombina, per cui se il raloxifene viene somministrato insieme al warfarin o ad altri derivati cumarinici, il tempo di protrombina deve essere monitorato. Gli effetti sul tempo di protrombina si possono verificare dopo parecchie settimane se il trattamento con Evista viene iniziato nelle pazienti che sono già in terapia con anticoagulanti cumarinici.

Raloxifene non ha effetto sulla farmacocinetica del metilprednisolone somministrato in dose singola.

Raloxifene non interferisce con l'area sotto la curva allo stato stazionario della digossina. La concentrazione massima della digossina è aumentata meno del 5 %.

L'influenza della co-somministrazione di medicinali sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene è stata valutata negli studi clinici di prevenzione e trattamento. I medicinali co-somministrati frequentemente comprendevano: paracetamolo, anti-infiammatori non steroidi (come l'acido acetilsalicilico, ibuprofene e naproxene), antibiotici orali, H<sub>1</sub> ed H<sub>2</sub> antagonisti e benzodiazepine. Nessun effetto clinicamente rilevante della co-somministrazione dei suddetti medicinali è stato riscontrato sulle concentrazioni plasmatiche del raloxifene.

Nel protocollo dello studio clinico era concesso il contemporaneo impiego di preparazioni estrogeniche vaginali, se necessario a trattare le manifestazioni atrofiche della vagina. Non c'è stato un aumento dell'utilizzo nelle pazienti trattate con Evista, rispetto al placebo.

*In vitro*, il raloxifene non interagisce con il legame di warfarin, fenitoina o tamoxifene.

Raloxifene non deve essere co-somministrato con la colestiramina (o ad altre resine a scambio anionico) che riduce significativamente l'assorbimento ed il circolo entero-epatico del raloxifene.

La co-somministrazione di ampicillina determina una riduzione dei picchi di concentrazione plasmatica del raloxifene. Comunque, dal momento che la quantità totale assorbita e la percentuale di eliminazione del raloxifene non risultano alterati, il raloxifene può essere co-somministrato con l'ampicillina.

Raloxifene aumenta in maniera modesta le concentrazioni delle globuline leganti gli ormoni, incluse le globuline leganti gli steroidi sessuali (SHBG), la globulina legante la tiroxina (TBG) e la globulina legante i corticosteroidi (CBG), con corrispondente aumento delle concentrazioni ormonali totali. Queste alterazioni non influenzano le concentrazioni degli ormoni liberi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Evista è usato esclusivamente nelle donne dopo la menopausa.

Evista non deve essere assunto da donne ancora in grado di avere figli. Raloxifene può causare danno al feto se somministrato a donne in gravidanza. Se questo medicinale viene erroneamente somministrato durante la gravidanza o si instaura una gravidanza mentre la paziente lo sta assumendo, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Non è noto se il raloxifene o i suoi metaboliti vengano escreti attraverso il latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato/lattante. Pertanto, il suo impiego clinico in donne in allattamento non può essere raccomandato. Evista può alterare lo sviluppo del bambino.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Raloxifene non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *a. Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse clinicamente più importanti riportate nelle donne in post-menopausa trattate con Evista sono gli eventi tromboembolici venosi (vedere paragrafo 4.4) che avvengono in meno dell'1% delle pazienti trattate.

##### *b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

La tabella riportata di seguito mostra le reazioni avverse e le frequenze osservate in studi di prevenzione e trattamento condotti su più di 13.000 donne in post-menopausa insieme alle reazioni avverse emerse dai dati post-marketing. La durata del trattamento in questi studi variava da 6 a 60 mesi. La maggior parte delle reazioni avverse solitamente non ha richiesto una sospensione della terapia.

Le frequenze relative ai dati post-marketing sono state calcolate dagli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 15.234 pazienti, 7.601 in trattamento con raloxifene 60 mg e 7.633 con placebo) in donne in post menopausa con osteoporosi o cardiopatia coronarica (coronary heart disease, CHD) manifesta o rischio aumentato di CHD, senza confronto con le frequenze degli eventi avversi dei gruppi trattati con placebo.

Negli studi di prevenzione le interruzioni della terapia per qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 10,7 % di 581 pazienti trattate con Evista rispetto ad un 11,1 % di 584 pazienti trattate con placebo. Negli studi di trattamento le interruzioni della terapia per qualsiasi evento avverso si sono verificate nel 12,8 % di 2.557 pazienti trattate con Evista rispetto ad un 11,1 % di 2.576 pazienti trattate con placebo.

Per la classificazione delle reazioni avverse viene usata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> <i>Non comune:</i> Trombocitopenia <sup>a</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Comune:</i> Cefalea, compresa emicrania <sup>a</sup> <i>Non comune:</i> Ictus fatale
<b>Patologie vascolari</b> <i>Molto comune:</i> Vasodilatazione (vampate di calore) <i>Non comune:</i> Eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, la trombosi venosa retinica, la tromboflebite venosa superficiale, reazioni tromboemboliche arteriose <sup>a</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Molto comune:</i> Sintomi gastrointestinali <sup>a</sup> come nausea, vomito, dolore addominali, dispepsia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Comune:</i> Rash <sup>a</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> <i>Comune:</i> Crampi alle gambe
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> <i>Comune:</i> Lieve sintomi a carico della mammella <sup>a</sup> come dolore, ingrossamento e tensione
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> <i>Molto comune:</i> Sindrome influenzale <i>Comune:</i> Edema periferico
<b>Esami diagnostici</b> <i>Molto comune:</i> Aumento della pressione arteriosa

<sup>a</sup> Termine incluso sulla base dell'esperienza post-marketing

#### c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

La frequenza della vasodilatazione (vampate di calore) è risultata modestamente aumentata nelle pazienti trattate con Evista rispetto a quelle trattate con placebo (in studi clinici per la prevenzione dell'osteoporosi, da 2 a 8 anni dopo la menopausa, 24,3 % con Evista rispetto al 18,2 % con placebo; in studi clinici per il trattamento dell'osteoporosi, con un'età media di 66 anni, 10,6 % con Evista rispetto al 7,1 % con placebo). Questa reazione avversa è stata più comune nei primi 6 mesi di trattamento, e raramente si è verificata per la prima volta dopo tale periodo di tempo.

In uno studio su 10.101 donne dopo la menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici (RUTH), la comparsa di vasodilatazione (vampate di calore) si è verificata nel 7,8 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 4,7 % delle pazienti trattate con placebo.

In tutti gli studi clinici con raloxifene nel trattamento dell'osteoporosi e controllati con placebo gli eventi tromboembolici venosi, inclusi la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi venosa retinica, si sono verificati approssimativamente con una frequenza dello 0,8 % o di 3,22 casi su 1.000 pazienti l'anno. Un rischio relativo di 1,60 (Intervallo di Confidenza 0,95, 2,71) è stato riscontrato nelle pazienti trattate con Evista rispetto al placebo. Il rischio di un evento tromboembolico è stato maggiore nei primi quattro mesi di terapia. La tromboflebite venosa superficiale si è verificata con una frequenza minore dell'1 %.

Nello studio RUTH, gli eventi tromboembolici venosi si sono verificati approssimativamente con una frequenza del 2,0 % o di 3,88 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con raloxifene e con una frequenza di 1,4 % o di 2,70 casi su 1.000 pazienti l'anno nel gruppo trattato con placebo. La percentuale di rischio per tutti gli eventi tromboembolici venosi nello studio RUTH è stata HR = 1,44 (1,06 - 1,95). La tromboflebite venosa superficiale si è verificata con una frequenza dell'1 % nel gruppo trattato con raloxifene e dello 0,6 % nel gruppo trattato con placebo.

Nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza dell'ictus in confronto al placebo. Tuttavia, vi è stato un aumento delle morti per ictus nelle donne che hanno assunto raloxifene. L'incidenza della mortalità per ictus è stata 2,2 per 1000 donne per anno nel gruppo raloxifene verso 1,5 per 1000 donne per anno nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Durante un follow-up medio di 5,6 anni, 59 (1,2%) donne trattate con raloxifene sono morte a causa di ictus, in confronto a 39 (0,8%) donne trattate con placebo.

Un'altra reazione avversa osservata è stata la comparsa di crampi alle gambe (5,5 % con Evista, 1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e 9,2 % con Evista, 6,0 % con placebo negli studi di trattamento).

Nello studio RUTH, la comparsa di crampi alle gambe è stata osservata nel 12,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 8,3 % delle pazienti trattate con placebo.

Una sindrome influenzale fu riscontrata nel 16,2 % delle pazienti trattate con Evista rispetto al 14,0 % delle pazienti trattate con placebo.

Un'ulteriore differenza statisticamente non significativa ( $p > 0,05$ ), ma con evidente correlazione al dosaggio impiegato, è stata la comparsa di edema periferico, che si è manifestata con un'incidenza del 3,1 % con Evista rispetto all'1,9 % con placebo negli studi di prevenzione e con un'incidenza del 7,1 % con Evista rispetto al 6,1 % con placebo negli studi di trattamento.

Nello studio RUTH, la comparsa di edema periferico si è verificata nel 14,1 % delle pazienti trattate con raloxifene e nell'11,7 % delle pazienti trattate con placebo, costituendo un dato statisticamente significativo.

Durante la terapia con raloxifene nel corso di studi clinici controllati con placebo per il trattamento dell'osteoporosi sono state riscontrate lievi riduzioni della conta piastrinica (6 - 10 %).

Sono stati segnalati rari casi di modesti aumenti della aspartato transferasi e/o della alanina transferasi in cui una relazione causale con il raloxifene non può essere esclusa. Aumenti con frequenza analoga furono osservati nelle pazienti trattate con placebo.

In uno studio (RUTH) condotto su donne dopo la menopausa con cardiopatia coronarica documentata o ad aumentato rischio di eventi coronarici, una reazione indesiderata aggiuntiva di colelitiasi si è verificata nel 3,3 % delle pazienti trattate con raloxifene e nel 2,6 % delle pazienti trattate con placebo. Le percentuali di colecistectomia nelle pazienti trattate con raloxifene (2,3 %) non sono state diverse in maniera statisticamente significativa da quelle rilevate nelle pazienti trattate con placebo (2,0 %).

In alcuni studi clinici il trattamento con Evista ( $n = 317$ ) fu confrontato con la terapia ormonale sostitutiva (HRT) effettuata in maniera combinata continua ( $n = 110$ ) o ciclica ( $n = 205$ ). Nelle donne trattate con raloxifene l'incidenza di sintomi a carico della mammella e di sanguinamento uterino è stata significativamente più bassa rispetto alle donne trattate con entrambi i tipi di HRT.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In alcuni studi clinici, sono state somministrate dosi giornaliere fino a 600 mg per 8 settimane e 120 mg per 3 anni. Durante gli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio da raloxifene.

In pazienti adulti, che avevano assunto dosi superiori a 120 mg in somministrazione singola, sono stati riportati sintomi quali crampi alle gambe e capogiro.

Nel sovradosaggio accidentale in bambini di età inferiore ai 2 anni, la dose massima riportata è stata 180 mg. Nei bambini, i sintomi di sovradosaggio accidentale comprendevano atassia, capogiro, vomito, eruzione cutanea, diarrea, tremore, e vampe di calore, così come un aumento della fosfatasi alcalina.

Il sovradosaggio più alto è stato approssimativamente di 1,5 grammi. Non sono stati riportati decessi associati al sovradosaggio.

Non esiste uno specifico antidoto per il raloxifene cloridrato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico. Codice ATC: G03XC01.

Meccanismo d'azione ed effetto farmacodinamico

Come modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), il raloxifene esplica attività selettive, agonista o antagonista, sui tessuti sensibili all'estrogeno. Esso agisce come un agonista sull'osso e parzialmente sul metabolismo del colesterolo (diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL), ma non sull'ipotalamo o sui tessuti mammario od uterino.

Le azioni biologiche del raloxifene, come quelle degli estrogeni, sono mediate da un legame ad alta affinità con i recettori estrogenici e dalla regolazione dell'espressione genica. Nei diversi tessuti questo legame comporta espressioni differenziate dei molteplici geni regolati dagli estrogeni. I dati suggeriscono che il recettore estrogenico può regolare l'espressione genica attraverso almeno due vie distinte che sono legame-, tessuto- e/o gene specifiche.

##### *a) Effetti sull'apparato scheletrico*

La ridotta disponibilità estrogenica che si verifica alla menopausa porta ad un marcato aumento del riassorbimento osseo, alla perdita ossea ed al rischio di frattura. La perdita ossea è particolarmente rapida nei primi 10 anni dopo la menopausa quando l'aumento compensatorio della neofomazione ossea è inadeguato a bilanciare le perdite dovute al riassorbimento. Altri fattori di rischio che possono portare allo sviluppo dell'osteoporosi comprendono: menopausa precoce; presenza di osteopenia (almeno una Deviazione Standard al di sotto dei valori del picco di massa ossea); costituzione esile; razza caucasica od asiatica; familiarità per l'osteoporosi. In genere, le terapie sostitutive impediscono l'eccessivo riassorbimento osseo. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, Evista riduce l'incidenza delle fratture vertebrali, mantiene la massa ossea ed aumenta la densità minerale ossea (BMD).

In base a questi fattori di rischio, la prevenzione dell'osteoporosi con Evista è indicata nelle donne entro i 10 anni dalla menopausa, con BMD della colonna vertebrale tra 1.0 e 2.5 di Deviazione Standard al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale, considerando l'elevato rischio di fratture da osteoporosi nell'arco della loro vita. Allo stesso modo, Evista è indicato per il trattamento dell'osteoporosi o dell'osteoporosi stabilizzata in donne con BMD della colonna vertebrale con 2.5 di Deviazione Standard al di sotto del valore medio della popolazione giovane normale e/o con fratture vertebrali, senza tener conto della BMD.

i) Incidenza delle fratture. In uno studio su 7.705 donne in post-menopausa con un'età media di 66 anni e con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura, il trattamento per 3 anni con Evista ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali rispettivamente del 47 % (Rischio Relativo 0.53, Intervallo di Confidenza 0.35, 0.79,  $p < 0,001$ ) e del 31 % (Rischio Relativo 0.69, Intervallo di Confidenza 0.56, 0.86;  $p < 0,001$ ). Per prevenire una o più fratture vertebrali dovrebbero essere trattate per 3 anni con Evista 45 donne con osteoporosi o 15 donne con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Il trattamento con Evista per 4 anni ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali del 46 % (Rischio Relativo 0.54, Intervallo di Confidenza 0.38, 0.75) e del 32 % (Rischio Relativo 0.68, Intervallo di Confidenza 0.56, 0.83) rispettivamente nelle pazienti con osteoporosi o con osteoporosi associata alla presenza di frattura. Nel 4° anno da solo, Evista ha ridotto il rischio di nuova frattura vertebrale del 39 % (Rischio Relativo 0.61, Intervallo di Confidenza 0.43, 0.88). Non è stato dimostrato un effetto sulle fratture non vertebrali. Dal 4° all'8° anno, le pazienti sono state autorizzate ad un uso concomitante di bisfosfonati, calcitonina e fluoruri e in questo studio tutte le pazienti hanno ricevuto un supplemento di calcio e Vitamina D.

Nello studio RUTH tutte le fratture cliniche sono state registrate come un endpoint secondario. Evista ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali cliniche del 35 % in confronto al placebo (HR 0.65, Intervallo di Confidenza 0.47, 0.89). Questi risultati possono essere stati influenzati dalle differenze al basale nella BMD e nelle fratture vertebrali. Non vi è stata differenza tra i gruppi di trattamento nell'incidenza di nuove fratture non vertebrali. Durante tutto il periodo di durata dello studio è stato consentito l'uso contemporaneo di altri trattamenti attivi sull'osso.

ii) Densità Minerale Ossea (BMD). L'efficacia di Evista somministrato una sola volta al giorno a donne in post-menopausa di età fino a 60 anni e con o senza utero è stata dimostrata in un periodo di trattamento della durata di due anni. Le donne erano in post-menopausa da un periodo di tempo variabile da 2 a 8 anni. Tre studi clinici hanno incluso 1.764 donne in post-menopausa le quali sono state trattate con Evista e calcio o placebo addizionato con calcio. In uno di questi studi le donne erano state precedentemente sottoposte ad isterectomia. Evista ha determinato un aumento significativo della densità minerale ossea a livello del femore prossimale e della colonna vertebrale così come un aumento significativo della massa ossea dello scheletro in toto, rispetto al placebo. Questo aumento della BMD fu generalmente del 2 % rispetto al placebo. Un simile aumento nella BMD è stato osservato nella popolazione in trattamento che ha ricevuto Evista per un periodo fino a 7 anni. Negli studi di prevenzione, la percentuale di soggetti che hanno dimostrato un aumento o una diminuzione in termini di BMD durante la terapia con raloxifene è stata: a livello della colonna vertebrale 37 % con diminuzione e 63 % con aumento; a livello del femore prossimale totale 29 % con diminuzione e 71 % con aumento.

iii) Dati di cinetica del calcio. Evista e gli estrogeni agiscono sul rimodellamento osseo e sul metabolismo del calcio in maniera simile. Evista è risultato associato ad un ridotto riassorbimento osseo e ad una modificazione in senso positivo del bilancio calcico pari a 60 mg al giorno, dovuta essenzialmente ad una riduzione delle perdite urinarie di calcio.

iv) Istomorfometria (qualità dell'osso). In uno studio di confronto tra Evista ed estrogeni, il tessuto osseo delle pazienti trattate con l'uno o l'altro prodotto medicinale è risultato istologicamente normale, con nessun segno di difetti di mineralizzazione, di osso non lamellare o di fibrosi midollare.

Raloxifene riduce il riassorbimento osseo. Questo effetto sull'osso è rivelato da riduzioni nei livelli sierici ed urinari dei markers del turnover osseo, diminuzioni nel riassorbimento osseo valutati tramite studi cinetici con calcio radioattivo, aumenti della BMD e riduzione dell'incidenza di fratture.

*b) Effetti sul metabolismo lipidico e rischio cardiovascolare*

Studi clinici hanno dimostrato che una dose giornaliera di 60 mg di Evista riduce significativamente il colesterolo totale (dal 3 al 6 %) ed il colesterolo LDL (dal 4 al 10 %). Le pazienti con i più alti livelli basali di colesterolo presentarono le maggiori riduzioni. Le concentrazioni del colesterolo HDL e dei trigliceridi non si modificarono in maniera significativa. Dopo 3 anni di terapia Evista ridusse il fibrinogeno (6,71 %). In uno studio di trattamento dell'osteoporosi, un numero significativamente più basso di pazienti trattate con Evista rispetto a quelle trattate con placebo richiesero l'inizio di una terapia ipolipemica.

La terapia con Evista per 8 anni non ha influenzato in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari nelle pazienti arruolate nello studio di trattamento dell'osteoporosi. Analogamente, nello studio RUTH, il raloxifene non ha influenzato l'incidenza di infarto del miocardio, delle ospedalizzazioni dovute a sindrome coronarica acuta, di ictus cerebrale o di mortalità complessiva, compresa la mortalità totale cardiovascolare, in confronto al placebo (per l'aumento di rischio di ictus cerebrale fatale, vedere paragrafo 4.4).

Il rischio relativo di eventi tromboembolici venosi osservati durante la terapia con raloxifene fu di 1.60 (Intervallo di Confidenza 0.95, 2.71) rispetto al placebo, e di 1.0 (Intervallo di Confidenza 0.3, 6.2) rispetto agli estrogeni o alla terapia ormonale sostitutiva. Il rischio di un evento tromboembolico fu più grande nei primi quattro mesi di terapia.

*c) Effetti sull'endometrio e sul pavimento pelvico*

In studi clinici, Evista non ha stimolato l'endometrio uterino nella post-menopausa. Rispetto al placebo, raloxifene non è stato associato a perdite, od a sanguinamento, od a iperplasia dell'endometrio. Quasi 3.000 ecografie transvaginali con ultrasuoni (TVU) sono state considerate su 831 donne distribuite in tutti i gruppi di dosaggio. Le donne trattate con raloxifene presentarono costantemente uno spessore endometriale indistinguibile da quello riscontrato nelle donne trattate con placebo. Dopo 3 anni di trattamento, è stato osservato un aumento di almeno 5 mm dello spessore endometriale, accertato con ecografia transvaginale, nell'1,9 % di 211 donne trattate con 60 mg al giorno di raloxifene rispetto all'1,8 % di 219 donne che avevano ricevuto placebo. Non ci furono differenze tra i due gruppi con raloxifene e placebo per quanto concerne l'incidenza dei sanguinamenti uterini riportati.

Biopsie endometriali effettuate dopo sei mesi di terapia con Evista 60 mg al giorno hanno dimostrato un endometrio non proliferativo in tutte le pazienti. In aggiunta, in uno studio dove sono stati usati dosaggi di Evista 2,5 volte superiori alla dose giornaliera consigliata, non c'è stata evidenza di una proliferazione endometriale e nessun aumento del volume uterino.

Nello studio di trattamento dell'osteoporosi, lo spessore dell'endometrio fu valutato annualmente per un periodo di 4 anni in un sottogruppo dello studio di popolazione (1.644 pazienti). Dopo 4 anni di terapia, le misurazioni dello spessore endometriale nelle donne trattate con Evista non risultarono diverse dal valore basale. Non ci fu differenza tra le donne trattate con Evista e quelle trattate con placebo nelle incidenze di sanguinamento vaginale (spotting) o di perdita vaginale. Meno donne trattate con Evista rispetto a quelle trattate con placebo dovettero ricorrere all'intervento chirurgico per prollasso uterino. Dopo 3 anni di trattamento con raloxifene il profilo di sicurezza del prodotto indica che il trattamento con raloxifene non aumenta il rilassamento del pavimento pelvico né l'intervento chirurgico sul pavimento pelvico.

Dopo 4 anni, il raloxifene non ha aumentato il rischio di carcinoma dell'endometrio o dell'ovaio. Nelle donne in post-menopausa che hanno ricevuto un trattamento con raloxifene per 4 anni, i polipi endometriali benigni sono stati riportati con un'incidenza dello 0,9 % rispetto allo 0,3 % delle donne che furono trattate con placebo.

*d) Effetti sul tessuto mammario*

Evista non stimola il tessuto mammario. In tutti gli studi clinici controllati con placebo, Evista è risultato indistinguibile dal placebo per quanto concerne frequenza e gravità dei sintomi mammari (nessun ingrossamento, tensione e dolore mammario).

Al termine dei 4 anni dello studio di trattamento dell'osteoporosi (comprendente 7.705 pazienti), rispetto al placebo il trattamento con Evista ha ridotto il rischio di carcinoma mammario totale del 62 % (Rischio Relativo 0.38, Intervallo di Confidenza 0.21, 0.69), il rischio di carcinoma mammario invasivo del 71 % (Rischio Relativo 0.29, Intervallo di Confidenza 0.13, 0.58) ed il rischio di un carcinoma mammario invasivo positivo per il recettore degli estrogeni (ER) del 79 % (Rischio Relativo 0.21, Intervallo di Confidenza 0.07, 0.50). Evista non ha effetto sul rischio di carcinomi mammari negativi per ER. Queste osservazioni supportano la conclusione che raloxifene non possiede un'intrinseca attività estrogeno agonista sul tessuto mammario.

*e) Effetti sulla funzione cognitiva*

Nessun effetto avverso è stato osservato sulla funzione cognitiva.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Il raloxifene viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Approssimativamente, è assorbito il 60% di una dose orale. La glucuronidazione pre-sistemica è ampia. La biodisponibilità assoluta del raloxifene è il 2 %. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima media e la biodisponibilità dipendono dalla conversione sistemica e dal circolo entero-epatico del raloxifene e dei suoi metaboliti glucuronidi.

### **Distribuzione**

Il raloxifene si distribuisce ampiamente in tutto il corpo. Il volume di distribuzione non è dose-dipendente. Il raloxifene si lega fortemente alle proteine plasmatiche (98 - 99 %).

### **Biotrasformazione**

Il raloxifene viene sottoposto ad un marcato processo metabolico di primo passaggio ai seguenti coniugati glucuronidi: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide e raloxifene-6,4'-diglucuronide. Nessun altro metabolita è stato rilevato. Il raloxifene comprende meno dell'1 % delle concentrazioni combinate di raloxifene e metaboliti glucuronidi. I livelli di raloxifene sono mantenuti dal ricircolo entero-epatico, con un'emivita plasmatica di 27,7 ore.

I risultati della somministrazione di singole dosi orali di raloxifene sono predittivi dei profili farmacocinetici indotti da somministrazioni multiple. L'aumento delle dosi di raloxifene comporta un aumento quasi sovrapponibile al proporzionale nell'area sotto la curva (AUC) concentrazione plasmatica/tempo.

### **Eliminazione**

La maggior parte di una dose di raloxifene e di metaboliti glucuronidi viene eliminata entro 5 giorni, ritrovandosi essenzialmente nelle feci, mentre una quota inferiore al 6 % viene eliminata con le urine.

## **Popolazioni particolari**

Insufficienza renale - Meno del 6 % della dose totale viene eliminata con le urine. In uno studio di farmacocinetica di popolazione, una riduzione del 47 % della clearance della creatinina corretta per la massa magra ha determinato una riduzione della clearance del raloxifene e dei coniugati del 17 % e 15 %, rispettivamente.

Insufficienza epatica - Le cinetiche di una dose singola di raloxifene nei pazienti con cirrosi e moderata insufficienza epatica (di classe A secondo la classificazione di Child-Pugh) sono state confrontate con quelle di soggetti sani. Le concentrazioni plasmatiche di raloxifene sono state 2,5 volte più alte rispetto ai controlli e sono risultate correlate alle concentrazioni di bilirubina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio di carcinogenicità della durata di due anni effettuato su ratti, è stato osservato un aumento dei tumori dell'ovaio di origine da cellule della granulosa/teca in esemplari di sesso femminile trattati con alte dosi (279 mg/kg al giorno). In questo gruppo l'assorbimento totale (AUC) del raloxifene è stato circa 400 volte superiore a quello delle donne in post-menopausa trattate con una dose di 60 mg. In uno studio di carcinogenicità della durata di 21 mesi effettuato su topi, è stata osservata un'aumentata incidenza di tumori a cellule interstiziali del testicolo, di adenomi prostatici e di adenocarcinomi in esemplari di sesso maschile cui erano stati somministrati 41 o 210 mg/kg, e di leiomielomastomi prostatici in esemplari di sesso maschile che avevano ricevuto 210 mg/kg. In topi di sesso femminile, fu riscontrata un'aumentata incidenza di tumori ovarici negli animali che avevano ricevuto da 9 a 242 mg/kg (da 0,3 a 32 volte l'AUC nell'uomo), inclusi i tumori benigni e maligni di origine da cellule della granulosa/teca e tumori benigni di origine da cellule epiteliali. In questi studi, i roditori di sesso femminile furono trattati durante la loro vita riproduttiva, quando le loro ovaie erano funzionali ed altamente sensibili alla stimolazione ormonale. In contrasto all'elevata sensibilità delle ovaie in questo modello di roditore, l'ovaio umano dopo la menopausa risulta relativamente insensibile alla stimolazione con ormoni sessuali.

Raloxifene non è risultato genotossico in nessuno dei numerosi test effettuati.

Gli effetti sulla riproduzione e sviluppo osservati negli animali sono in accordo con il profilo farmacologico noto del raloxifene. A dosi variabili da 0,1 a 10 mg/kg al giorno somministrate a ratti femmine, il raloxifene ne ha interrotto i cicli di estro durante il periodo di trattamento, ma non ha ritardato i periodi di accoppiamento fertile dopo la sospensione del trattamento e solo marginalmente ha determinato una riduzione della prole, un allungamento della gestazione, ed ha alterato la durata degli eventi nello sviluppo neonatale. Quando è stato somministrato nel periodo precedente l'annidamento, il raloxifene ha ritardato e interrotto l'annidamento dell'embrione determinando una gestazione prolungata ed una riduzione della prole ma non ha influenzato lo sviluppo della prole allo svezzamento. Studi teratologici sono stati effettuati in conigli e ratti. Nei conigli, sono stati osservati aborto ed una bassa percentuale di difetti del setto ventricolare ( $\geq 0,1$  mg/kg) e idrocefalo ( $\geq 10$  mg/kg). Nei ratti si sono verificati ritardo dello sviluppo del feto, malformazioni costali e cisti renali ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifene è un potente anti-estrogeno sull'utero di ratto ed è risultato capace di prevenire la crescita dei tumori mammari estrogeno-dipendenti nei ratti e nei topi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Povidone  
Polisorbato 80  
Lattosio anidro  
Lattosio monoidrato  
Crosppovidone  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Biossido di titanio (E 171)  
Polisorbato 80  
Metilidrossipropilcellulosa  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di Evista sono confezionate sia in blister di PVC/PVDC che in flaconi di polietilene ad alta densità. Le confezioni in blister contengono 14, 28 o 84 compresse. I flaconi contengono 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate in tutti i Paesi.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 5 Agosto 1998

Data di ultimo rinnovo: 8 Agosto 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

GG mese AAAA

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE, ASTUCCIO DEL FLACONE:****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EVISTA 60 mg compresse rivestite con film  
raloxifene cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre lattosio

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/073/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO****ASTUCCIO DEL BLISTER CONTENENTE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM:****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EVISTA 60 mg compresse rivestite con film  
raloxifene cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, equivalenti a 56 mg di raloxifene

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre lattosio

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/073/001 14 compresse rivestite con film  
EU/1/98/073/002 28 compresse rivestite con film  
EU/1/98/073/003 84 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER (TUTTE LE CONFEZIONI IN BLISTER):****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EVISTA 60 mg compresse rivestite con film  
raloxifene cloridrato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SUBSTIPHARM

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Evista 60 mg compresse rivestite con film raloxifene cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale poiché esso contiene informazioni importanti per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Evista e a cosa serve.
2. Cosa deve sapere prima di prendere Evista.
3. Come prendere Evista.
4. Possibili effetti indesiderati.
5. Come conservare Evista.
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

#### **1. Che cos'è Evista e a cosa serve**

Evista contiene il principio attivo raloxifene cloridrato.

Evista è usato per trattare e prevenire l'osteoporosi nelle donne dopo la menopausa. Evista riduce il rischio di fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi post-menopausale. Non è stata dimostrata riduzione del rischio delle fratture del femore.

Come agisce Evista:

Evista appartiene ad un gruppo di medicinali non ormonali chiamati Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERM). Allorquando una donna raggiunge la menopausa il livello dell'ormone sessuale femminile, l'estrogeno, diminuisce. Evista riproduce alcuni degli effetti benefici dell'estrogeno dopo la menopausa.

L'osteoporosi è una malattia che fa sì che le ossa divengano sottili e fragili - questa malattia è particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa. Sebbene nelle fasi iniziali la malattia possa non essere accompagnata da sintomi, l'osteoporosi predispone alle fratture, specie a carico della colonna vertebrale, dei femori e dei polsi e può essere causa di mal di schiena, riduzione dell'altezza e schiena ricurva.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Evista**

##### **Non prenda Evista:**

- Se è in trattamento o è stata trattata a causa della formazione di coaguli di sangue alle gambe (trombosi venosa profonda), ai polmoni (embolia polmonare) o agli occhi (trombosi venosa retinica).
- Se è allergica (ipersensibile) al raloxifene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nella sezione 6).
- Se è ancora possibile che possa avere una gravidanza, Evista potrebbe causare danni al nascituro.
- Se ha una malattia al fegato (esempi di malattia al fegato sono la cirrosi, una moderata insufficienza epatica o l'ittero colestatico).

- Se ha gravi problemi ai reni. Se ha un sanguinamento vaginale dubbio. In questo caso si rivolga al medico per accertamenti.
- Se ha un tumore maligno in atto all'utero, poiché non c'è una sufficiente esperienza sull'uso di Evista nelle donne con questa malattia.

### **Avvertenze e precauzioni**

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere Evista.

- Se è immobilizzata per un certo periodo di tempo, ad esempio se è costretta su una sedia a rotelle, se ha necessità di essere ricoverata in ospedale o di stare a letto durante una convalescenza post-operatoria o una malattia imprevista, poiché queste condizioni possono aumentare il rischio di trombosi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare o trombosi venosa retinica).
- Se ha avuto un ictus, o se il medico le ha riferito che vi è un alto rischio per lei di averne uno.
- Se ha malattie del fegato.
- Se ha un tumore maligno alla mammella, poiché c'è un'insufficiente esperienza sull'uso di Evista nelle donne con questa malattia.
- Se sta ricevendo una terapia con estrogeni per via orale.

È improbabile che Evista causi sanguinamento vaginale. Pertanto non è previsto che si verifichi un sanguinamento vaginale quando prende Evista. Si rivolga al medico per accertamenti.

Evista non allevia i sintomi post-menopausali, come le vampate di calore.

Evista abbassa il colesterolo totale ed il colesterolo LDL (quello "cattivo"). In genere, non modifica il valore dei trigliceridi o del colesterolo HDL (quello "buono"). Comunque, se ha assunto estrogeni in passato ed ha avuto aumenti elevati dei valori dei trigliceridi, consulti il medico prima di prendere Evista.

### **Evista contiene lattosio**

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza al lattosio, un tipo di zucchero, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

### **Altri medicinali e Evista**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Se sta assumendo medicinali digitalici per il cuore od anticoagulanti come warfarin per migliorare la fluidità del sangue, il medico può aver bisogno di modificare il dosaggio di questi medicinali.

Riferisca al medico se sta assumendo colestiramina, che viene usata principalmente come medicinale che riduce i grassi nel sangue, poiché Evista potrebbe non agire in maniera ottimale.

### **Gravidanza e allattamento**

Evista è usato esclusivamente nelle donne dopo la menopausa e non deve essere assunto da donne che potrebbero ancora avere figli. Evista potrebbe causare danni al nascituro.

Non prenda Evista se sta allattando poiché il medicinale potrebbe passare nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Evista non ha effetti, o ha effetti trascurabili, sulla guida di veicoli o sull'uso di macchinari.

### **3. Come prendere Evista**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, deve consultare il medico o il farmacista.

La dose è una compressa al giorno. Non ha importanza in quale momento della giornata prende la compressa, ma assumere la compressa ogni giorno alla stessa ora l'aiuterà a ricordare di prenderla. Può prenderla indipendentemente dai pasti.

Le compresse sono per uso orale.

Ingerisca la compressa intera. Se lo preferisce, può ingerirla con un bicchiere d'acqua. Non tagli o frantumi la compressa prima di prenderla. La compressa tagliata o frantumata può avere un cattivo sapore e c'è la possibilità che assuma una dose non corretta.

Il medico le dirà per quanto tempo dovrà continuare a prendere Evista. Il medico può anche consigliarle di assumere supplementi di calcio e vitamina D.

#### **Se prende più Evista di quanto deve**

Si rivolga al medico o al farmacista. Se prende più Evista di quanto deve, potrebbe avere crampi alle gambe e capogiri.

#### **Se dimentica di prendere Evista**

Prenda una compressa non appena lo ricorda e poi continui come fa di solito. Non prenda una dose doppia per compensare la compressa dimenticata.

#### **Se interrompe il trattamento con Evista**

Consulti prima il medico.

E' importante che prenda Evista per tutto il tempo prescritto dal medico, Evista può trattare o prevenire l'osteoporosi solo se continua a prendere le compresse.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati con Evista sono stati lievi.

Effetti indesiderati molto comuni (che possono interessare più di 1 paziente su 10 trattati) sono:

- Vampate di calore (vasodilatazione)
- Sindrome influenzale
- Sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, dolore addominale e disturbi digestivi
- Aumento della pressione sanguigna

Effetti indesiderati comuni (che possono interessare da 1 a 10 pazienti su 100 trattati) sono:

- Mal di testa, inclusa l'emicrania
- Crampi alle gambe
- Gonfiore alle mani, ai piedi ed alle gambe (edema periferico)
- Calcoli biliari
- Eruzione cutanea
- Lievi sintomi a carico della mammella come dolore, ingrossamento e tensione

Effetti indesiderati non comuni (che possono interessare da 1 a 10 pazienti su 1.000 trattati) sono:

- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda)
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare)
- Aumentato rischio di formazione di coaguli di sangue negli occhi (trombosi venosa retinica)
- Cuta arrossata e dolente attorno alla vena (tromboflebite venosa superficiale)
- Formazione di un coagulo di sangue in un'arteria (per esempio ictus, compreso l'aumento del rischio di morire per ictus)
- Diminuzione del numero delle piastrine nel sangue

In rari casi, durante il trattamento con Evista possono aumentare i livelli degli enzimi del fegato nel sangue.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Evista**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Evista dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale. Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Evista**

- Il principio attivo è il raloxifene cloridrato. Ogni compressa contiene 60 mg di raloxifene cloridrato, che equivalgono a 56 mg di raloxifene.
- Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: Povidone, polisorbato 80, lattosio anidro, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato.

Rivestimento della compressa: Biossido di titanio (E 171), polisorbato 80, metilidrossipropilcellulosa, macrogol 400.

##### **Descrizione dell'aspetto di Evista e contenuto della confezione**

Evista sono compresse rivestite con film, bianche, di forma ovale. Esse sono confezionate in blister o in flaconi di plastica. Le confezioni in blister contengono 14, 28 od 84 compresse. I flaconi contengono 100 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

##### **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Francia.

##### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/ Belgien**

SUBSTIPHARM

Tél/Tel: 080077098

**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: 08001801783

**Eesti**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: +30 210 620 8372

**España**

SUBSTIPHARM

Tel: 900993317

**France**

SUBSTIPHARM

Tél: +33 1 43 18 13 00

**Hrvatska**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Ireland**

SUBSTIPHARM

Tel: 1800300170

**Ísland**

SUBSTIPHARM

Simi: +33 1 43 18 13 00

**Italia**

SUBSTIPHARM

Tel: 800780088

**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: 80024806

**Magyarország**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Malta**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Nederland**

SUBSTIPHARM

Tel: 08000228089

**Norge**

SUBSTIPHARM

Tlf: +33 1 43 18 13 00

**Österreich**

SUBSTIPHARM

Tel: 0800298153

**Polska**

SUBSTIPHARM

Tel: +33 1 43 18 13 00

**Portugal**

SUBSTIPHARM

Tel: 800833006

**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

**Questo foglio illustrativo è stato modificato l'ultima volta il mese AAAA.**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>