

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Evista 60 mg pilloli miksija b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg raloxifene hydrochloride, ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene bażi libera.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha lactose (149.40 mg)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita.

Pilloli bojod ovali.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Evista hija indikata għall-kura u l-prevenzjoni ta' l-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawża. Intwera tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, iżda mhux ksur ta' l-għadam tal-ġenbejn.

Meta wiehed jagħżel bejn Evista u terapiji oħra, inkluż l-estrogenu, għal mara li qiegħda fil-menopawża, fuq bażi individwali jridu jitqiesu s-sintomi tal-menopawża, l-effetti fuq it-tessuti ta' l-utru u s-sider, ir-riskji u l-benefiċċji kardjovaskulari (ara sezzjoni 5.1).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### **Pożoloġija**

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda kuljum, meħuda oralment, li tista' tittiehed fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mingħajr rigward għall-ikel. Minhabba n-natura tal-proċess naturali tal-marda, Evista hija intenzjonata biex tittiehed għal żmien twil.

Ġeneralment huwa rakkomandat li n-nisa li għandhom livelli baxxi tal-calcium u l-vitamina D fid-dieta, għandhom jingħataw supplimenti ta' dawn.

#### *Anzjani:*

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għall-anzjani.

#### *Indeboliment renali:*

Evista m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'indeboliment renali moderat u hafif, Evista għandha tintuża b'kawtela.

#### *Indeboliment epatiku:*

Evista m'għandhiex tintuża f'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika:*

Evista m'għandhiex tintuża fit-tfal ta' kwalunkwe età. Evista m'għandha ebda użu rilevanti fil-popolazzjoni pedjatrika.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

M'għandiex tintuża fin-nisa li għad jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

Passat mediku jew kundizzjoni preżenti ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE), li jinkludu t-trombozi tal-vini fondi, embolizmu pulmonari u trombozi tal-vina tar-retina.

Indeboliment epatiku inkluża kolestaži.

Indeboliment renali sever.

Tnixxija ta' demm mill-utru mingħajr ma tkun magħrufa l-kawża.

Evista m'għandiex tintuża meta jkun hemm sinjali jew sintomi ta' kanċer ta' l-endometriju għaliex is-sigurtà f'dan il-grupp ta' pazjenti ma gietx studjata biżżejjed.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Raloxifene huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini, li huwa simili għal dak irrappurtat li hu assoċjat ma' l-użu kurrenti tat-terapija bl-ormoni, bhala sostitut. Il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji għandu jitqies f'pazjenti li huma f'riskju ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini, hi x'inhil l-kawża. Evista għandha titwaqqaf fl-eventwalità ta' marda jew kundizzjoni li żżomm għal perijodu twil l-individwa immobilizzata. Il-waqfien irid isir mill-aktar fis f'każ ta' mard, jew minn 3 ijiem qabel ma jseħh l-immobilizzar. It-terapija m'għandiex terġa' tinbeda sakemm il-kundizzjoni tal-bidu tkun għaddiet u l-pazjenta tkun mobbli għal kollox.

Fi studju kliniku li sar fin-nisa wara l-menopawża u li huwa dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju oġġla li jkollhom xi problemi koronarji, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma kellu ebda effett fuq l-inċidenza ta' attakk ta' qalb, ta' bżonn li tidhol l-isptar minhabba sindromu koronarju akut, ta' mortalità in ġenerali li tinkludi l-imwiet kardjovaskulari kollu jew ta' attakk ta' puplesija. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet minhabba attacchi ta' puplesija fin-nisa li ġew mgħotija raloxifene. L-inċidenza fil-mortalità minhabba attacchi ta' puplesija kienet ta' 2.2 minn kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq raloxifene kontra 1.5 minn kull 1000 mara kull sena għal dawk fuq placebo (ara sezzjoni 4.8). Trid iżżomm dawn ir-riżultati f'moħħok meta tordna raloxifene għal nisa wara l-menopawża u li għandhom passat mediku ta' attakk ta' puplesija jew xi fatturi sinifikanti oħra ta' riskju għal attacchi ta' puplesija bħal attakk iskemiku tranżitorju jew fibbrillazzjoni atrijali

M'hemmx evidenza ta' proliferazzjoni ta' l-endometriju. Kwalunkwe tnixxija ta' demm mill-utru, waqt it-terapija b'Evista mhux mistennija u din għandha tiġi investigata sew minn speċjalista. L-aktar żewġ kundizzjonijiet dijanjostikati ta' spiss waqt il-kura b'raloxifene, assoċjati mat-tnixxija ta' demm mill-utru, kienu l-atrofija ta' l-endometriju u l-qarnit beninju ta' l-endometriju. Fin-nisa wara l-menopawża li ngħataw kura b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit beninju ta' l-endometriju kien irrappurtat f'0.9% meta mqabbel ma' 0.3% fin-nisa li rċevew trattament bil-placebo.

Raloxifene jiġi metabolizzat primarjament fil-fwied. Doża waħda ta' raloxifene li ngħatat lill-pazjenti li għandhom ċirrozi u indeboliment moderat tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) wasslet għall-koncentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma li kienu madwar 2.5 drabi akbar minn dawk li ma kellhomx dawn il-kundizzjonijiet. Din iż-żieda kienet korrelata mal-livelli totali tal-koncentrazzjoni tal-bilirubin. Għalhekk, mhuwiex rakkomandat li Evista tintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Il-livelli tal-bilirubin fis-serum, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, ALT u AST għandhom ikunu immoniterjati mill-qrib waqt il-kura jekk jinstabu livelli għoljin.

Informazzjoni klinika limitata tissuggerixxi, li f'pazjenti b'passat mediku ta' ipertrigliceridimja (> 5.6 mmol/l), dovuti għall-estrogeni orali, raloxifene jista' jkun assoċjat ma' zieda qawwija fil-livelli tat-trigliceridi fis-serum. Il-pazjenti li għandhom dan il-passat mediku, jeħtieġu li l-livelli tat-trigliceridi fis-serum jiġu immoniterjati meta jkunu qegħdin jiehdu raloxifene.

Is-sigurtà ta' Evista f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider għadha ma gietx studjata biżżejjed. M'hemmx informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Evista flimkien ma' sustanzi wżati fil-kura tal-kanċer tas-sider, kemm fil-fażi bikrija jew f'dik avvanzata. Għalhekk, Evista għadha tintuża għall-kura ta' l-osteoporozzi u l-prevenzjoni tagħha, wara li l-kura għall-kanċer tas-sider, inkluża t-terapija miżjuda, tkun tlestiet.

Peress li l-informazzjoni dwar is-sigurtà fl-użu fl-istess żmien ta' raloxifene u estrogeni sistemici hi limitata, dan l-użu mhux irrakkomandat.

Evista mhix effettiva biex tnaqqas il-vażodilatazzjoni (fwawar) u sintomi oħra tal-menopawsa assoċjati ma' defiċjenza ta' l-estrogeni.

Evista fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, ta' difett fil-Lapp lactase jew ta' nuqqas fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

It-teħid konkormittanti ta' calcium carbonate jew ta' aluminium u magnesium hydroxide li jinstabu fil-medicini kontra l-aċidu ta' l-istonku, ma jaffetwax l-espożizzjoni sistemika ta' raloxifene.

It-teħid ta' raloxifene flimkien ma' warfarin ma jbidilx il-farmakokinetici ta' l-ebda waħda minn dawn is-sustanzi. Madankollu, tnaqqis moderat fil-ħin tal-protrombina kien osservat, u jekk raloxifene jingħata flimkien ma' warfarin jew ma xi derivattivi oħra tal-coumarin, il-ħin tal-protrombina jrid ikun immoniterjat. L-effetti fuq il-ħin tal-protrombina jistgħu jiżviluppaw tul diversi ġimgħat, jekk il-kura b'Evista tinbeda f'pazjenti li diġa qegħdin fuq it-terapija antikoagulanti bil-coumarin.

Raloxifene m'għandhux effett fuq il-farmakokinetika ta' methylprednisolone meta jingħata bħala doża waħda.

Raloxifene m'għandhux effett fuq l-AUC fi stat stabbli ta' digoxin. Is- $C_{max}$  ta' digoxin żdiedet b'inqas minn 5%.

L-effett ta' medicini li jittieħdu flimkien fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu evalwati fi provi ta' prevenzjoni u kura. Prodotti mediċinali li jingħataw spiss inkludew paracetamol, is-sustanzi kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (bħal acetylsalicylic acid, ibuprofen u naproxen), l-antibijotiċi orali, l-antagonisti H1, l-antagonisti H2, u l-benzodijazepini. Ma kienux hemm effetti klinikament rilevanti bl-użu konkormittanti ta' dawn is-sustanzi fuq il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma.

L-użu konkormittanti tas-sustanzi vaġinali ta' l-estrogeni tħalla fil-programm tal-prova klinika, jekk dan kien neċessarju biex jittratta s-sintomi ta' l-atrofija vaġinali. Meta mqabbel mal-placebo ma kienux hemm zieda fl-użu fil-pazjenti li kienu ittrattati b'Evista.

Raloxifene *in vitro* ma weriex interazzjoni ma' l-irbit ta' warfarin, phenytoin jew tamoxifen.

Raloxifene m'għandhux jingħata flimkien ma' cholestyramine (jew xi reżini oħra tat-tip li jibdlu l-enajns), li jnaqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene.

L-oġġla livelli ta' raloxifene jitnaqqsu meta jingħata flimkien ma' ampicillin. Madankollu, peress li l-ammont ġenerali ta' raloxifene li jiġi assorbit u r-rata tat-tneħħija tiegħu ma jiġux effettwati, raloxifene jista' jingħata flimkien ma' ampicillin.

Raloxifene jżid moderatament il-konċentrazzjonijiet tal-globulini li jaqbd u ma' l-ormoni, inklużi l-globulini li jaqbd u ma' l-ormoni sesswali sterojdi (SHBG), il-globulina li taqbad ma' l-ormon thyroxine (TBG) u l-globulina li taqbad mal-kortikosteroidi (CBG), b'żidiet korrispondenti fil-konċentrazzjonijiet totali ta' l-ormoni. Dawn il-bidliet ma jiffettwawx il-konċentrazzjonijiet ta' l-ormoni liberi, jiġifieri mhux marbuta.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Evista għandha tintuża biss fin-nisa wara l-menopawsa.

Evista m'għandhiex tittiehed min-nisa li jistgħu jorġu tqal. Raloxifene jista' jikkawża ħsara lill-fetu jekk jingħata lill-mara tqala. Jekk dan il-prodott mediċinali jintuża bi żball waqt it-tqala, jew il-pazjenta toħroġ tqala waqt li qed tiegħu, il-pazjenta trid tkun informata bil-potenzjal tal-ħsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3).

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk raloxifene/metaboliti ta' raloxifene jorġux fil-ħalib tas-sider. Ma jistax jiġi eskluż xi riskju għat-tarbija. Għalhekk, l-użu kliniku tiegħu ma jistax ikun irrakkomandat fin-nisa li qegħdin iredgħu. Evista tista' teffettwa l-iżvilupp tat-tarbija.

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Dwar l-effett fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni, Raloxifene m'għandu ebda effett jew l-effett huwa negligibbli.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### *a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà*

Mil-lat kliniku, l-aktar reazzjonijiet avversi importanti li ġew irrapportati fin-nisa wara l-menopawża kkurati b'Evista kienu avvenimenti tromboemboliċi tal-vini (ara sezzjoni 4.4), li seħħew f'inqas minn 1 % tal-pazjenti kkurati.

##### *b. Sommarju f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

It-tabella aktar 'l isfel turi r-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi li ġew osservati f'studji ta' kura u prevenzjoni li involvew 'l fuq minn 13,000 mara wara l-menopawża flimkien mar-reazzjonijiet avversi li dehru f'rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. It-tul taż-żmien tal-kura f'dawn l-istudji varja minn 6 sa 60 xahar. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi normalment ma rrikjedux il-waqfien tat-terapija.

Il-frekwenzi mir-rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġew ikkalkulati minn studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (li kellhom total ta' 15,234 pazjent, 7601 fuq raloxifene 60 mg u 7633 fuq plaċebo) f'nisa wara l-menopawża b'osteoporozzi li jew diġà kellhom mard koronarju tal-qalb (CHD) jew li kellhom zieda fir-riskju għal CHD, mingħajr ma tqabblu mal-frekwenzi ta' avvenimenti avversi fil-gruppi li ġew mogħtija plaċebo.

F'pazjenti fejn Evista intużat għall-prevenzjoni, kien hemm bżonn li titwaqqaf it-terapija minħabba xi reazzjoni avversa f'10.7% ta' 581 pazjenta fuq Evista u 11.1% ta' 584 pazjenta fuq il-plaċebo. F'dawk il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Evista bħala kura, kien hemm bżonn li titwaqqaf it-terapija minħabba kwalunkwe avveniment kliniku avvers, f'12.8% ta' 2,557 pazjenta li kienu ittrattati b'Evista u 11.1% ta' 2,576 pazjenta ittrattati bil-plaċebo.

Ġiet użata s-sistema li ġejja bhala klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100, <1/10$ ), mhux komuni ( $>1/1,000, <1/100$ ), rari ( $>1/10,000, <1/1,000$ ), rari hafna ( $<1/10,000$ ).

<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> <i>Mhux komuni:</i> Tromboċitopenja <sup>a</sup>
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b> <i>Komuni:</i> Uġiġh ta' ras, inkluż l-emikranja <sup>a</sup> <i>Mhux komuni:</i> Attakki ta' puplesija li kkawża l-mewt
<b>Disturbi vaskulari</b> <i>Komuni hafna :</i> Vażodilatazzjoni (fwawar) <i>Mhux komuni :</i> Avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, inkluża t-trombożi tal-vini fondi, l-emboliżmu pulmonari, it-trombożi tal-vina tar-retina, it-tromboflebite tal-vini superfiċjali, Reazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji <sup>a</sup>
<b>Distrubi gastro-intestinali</b> <i>Komuni hafna:</i> Sintomi gastro-intestinali <sup>a</sup> bhal tqalligħ, rimettar, uġiġh addominali, dispepsja.
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> <i>Komuni:</i> Raxx <sup>a</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletali u tat-tessuti konnettivi</b> <i>Komuni:</i> Bughawwiġijiet tar-riglejn
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b> <i>Komuni:</i> Sintomi hfief fis-sider <sup>a</sup> bhal uġiġh, tkabbir u sensibilità
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> <i>Komuni hafna :</i> Sindromu ta' l-influwenza <i>Komuni :</i> Edema periferali
<b>Investigazzjonijiet</b> <i>Komuni hafna:</i> Żieda fil-pessjoni tad-demem <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Terminu(i) inkluż(i) ibbażat(i) fuq l-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

#### ċ. *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari*

Meta mqabbel mal-plaċebo, l-okkorrenza tal-vażodilatazzjoni (il-fwawar) kienet moderatament aktar komuni fil-pazjenti fuq Evista (il-provi kliniċi għal-prevenzjoni ta' l-osteoporozì; minn 2 sa 8 snin wara l-menopawsa, 24.3% bl-Evista u 18.2% bil-plaċebo, il-provi kliniċi għall-kura ta' l-osteoporozì, età medja ta' 66, 10.6% bl-Evista u 7.1% bil-plaċebo). Din ir-reazzjoni avversa kienet l-aktar komuni fl-ewwel 6 xhur tal-kura, u f'każijiet rari okkorra de novo wara dan iż-żmien.

Fi studju ta' 10,101 mara wara l-menopawża u li huwa dokumentat li għandhom mard tal-qalb koronarju jew li qegħdin f'riskju oġġla li jkollhom xi problemi koronarji (RUTH), l-okkorrenza tal-vażodilatazzjoni (il-fwawar) kienet ta' 7.8% f'pazjenti kkurati b'raloxifene u ta' 4.7% f'pazjenti kkurati bi plaċebo.

Tul il-provi kliniċi kollha ta' raloxifene fl-osteoporozì, ikkontrollati bl-użu tal-plaċebo, l-avvenimenti tromboemboliċi fil-vini, inklużi t-trombożi tal-vini fondi, l-emboliżmu pulmonari u t-trombożi tal-vina tar-retina, okkorrew bi frekwenza ta' madwar 0.8% jew 3.22 każijiet għal kull 1,000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti. Riskju relattiv ta' 1.60 (CI 0.95, 2.71) kien osservat fil-pazjenti ittrattati bl-Evista meta mqabbla ma' dawk fuq il-plaċebo. Ir-riskju ta' avveniment tromboembolika kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija. It-tromboflebite tal-vini superfiċjali okkorriet bi frekwenza ta' inqas minn 1%.

Fl-istudju kliniku RUTH, l-avvenimenti tromboemboliċi fil-vini okkorrew bi frekwenza ta' madwar 2.0% jew 3.88 każijiet għal kull 1,000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti fil-grupp ta' raloxifene u 1.4% jew 2.70 każijiet għal kull 1000 sena ta' l-etajiet magħduda tal-pazjenti fil-grupp ta' plaċebo. Ir-riskju ta' komplikazzjonijiet għal każijiet kollha ta' VTE fl-istudju RUTH kien ta' HR= 1.44, (1.06 – 1.95). It-tromboflebite tal-vini superfiċjali okkorriet bi frekwenza ta' 1% fil-grupp ta' raloxifene u ta' 0.6% fil-grupp ta' plaċebo.

Fl-istudju kliniku RUTH, raloxifene ma kellux effett fuq l-inċidenza ta' attacchi ta' puplesija, meta mqabbel ma' placebo. Madankollu, kien hemm żieda fl-imwiet kawża ta' attakk ta' puplesija f' nisa li ġew mogħtija raloxifene. L-inċidenza ta' mortalità minhabba attakk ta' puplesija kienet ta' 2.2 għal kull 1000 mara kull sena għal raloxifene kontra 1.5 għal kull 1000 mara kull sena għal placebo (ara sezzjoni 4.4). Meta reġgħu ġew eżaminati wara medja ta' 5.6 snin, 59 (1.2 %) mara kkurati b'raloxifene mietu minhabba attakk ta' puplesija meta mqabbla mad-39 (0.8 %) mara li mietu u li kienu kkurati bi placebo.

Reazzjoni avversa oħra kienu l-buġhawwiġijiet fir-riglejn (5.5% għal Evista, 1.9% għall-placebo fil-grupp tal-prevenzjoni u 9.2% għal Evista, 6.0% għall-placebo fil-grupp tal-kura). Fl-istudju kliniku RUTH, il-buġhawwiġijiet fir-riglejn kienu osservati f' 12.1% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u f' 8.3% ta' pazjenti kkurati bi placebo.

Is-sindromu ta' l-influwenza kien irrapportat f' 16.2% f'dawk ittrattati bl-Evista u 14% ta' dawk il-pazjenti ittrattati bil-placebo.

Bidla oħra kienet innotata, li ma kenitx statistikament sinifikanti ( $p > 0.05$ ), iżda li wriet inċidenza sinifikanti relatata mad-doża. Din kienet l-edema periferali li okkorriet fil-grupp ta' prevenzjoni b'inċidenza ta' 3.1% għal Evista u 1.8% għall-placebo; u fil-grupp ta' trattament l-inċidenza kienet ta' 7.1% għall-Evista u 6.1% għall-placebo.

Fl-istudju kliniku RUTH, l-edema periferali okkorriet f' 14.1% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u fi 11.7% ta' pazjenti kkurati bi placebo u dan kien statistikament sinifikanti.

Ġie rrapportat li l-għadd tal-plejtlits naqas f'it (6-10%) waqt il-kura b'raloxifene fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo ta' raloxifene fl-osteoporozzi

Każijiet rari ta' żidiet moderati fl-AST u/jew l-ALT kienu irrapportati meta r-relazzjoni kawżali ma' raloxifene ma tistax tkun eskluża. Inċidenza simili ta' żidiet kienet innotata fil-pazjenti fuq il-placebo. Fi studju kliniku (RUTH) ta' nisa wara l-menopawża u li huwa dokumentat li jbatu minn mard tal-qalb koronarju jew li qeġhdin f'riskju oġġla li jkollhom xi problemi koronarji, reazzjoni avversa addizzjonali ta' kolelitjażi seħħet f' 3.3% ta' pazjenti kkurati b'raloxifene u f' 2.6% ta' pazjenti kkurati bi placebo. Ir-rati ta' koleċistektomija għal raloxifene (2.3%) ma kienux differenti b'mod statistikament sinifikanti minn dawk ta' placebo (2.0%)

Evista (n=317) kienet imqabbla ma' terapija kontinwa (n=110) ta' sostituzzjoni bl-ormoni (HRT) jew dik ċiklika (n=205) f'xi f'it provi kliniċi. L-inċidenza ta' sintomi fis-sider u t-tnixxija ta' demm mill-utru fin-nisa ittrattati b'raloxifene kienet inqas b'mod sinifikanti minn dawk in-nisa li ħadu tip jew ieħor tal-HRT.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V**

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'xi studji kliniċi, ġew mogħtija doži sa 600 mg kuljum għal 8 ġimgħat u 120 mg għal 3 snin. Ma ġie rrapportat ebda każ ta' doża eċċessiva b'raloxifene waqt l-istudji kliniċi.

Fl-adulti, sintomi ta' buġhawwiġijiet fir-riglejn u sturdament ġew irrapportati f'pazjenti li f'doża orali waħda ħadu iżjed minn 120mg.

L-oġġla doża rrapportata fit-tfal iżgħar minn sentejn li bi żball ħadu doża eċċessiva kienet ta' 180 mg. Is-sintomi fit-tfal li bi żball ħadu doża eċċessiva jinkludu ataksja, sturdament, rimettar, raxx, dijarrea, tregħid u ħmura fil-wieċ u żieda f'alkaline phosphatase.

L-oghla doża eċċessiva kienet ta' madwar 1.5 grammi. Ma ġewx irrapporati mwiet assoċjati ma' doża eċċessiva.

M'hemmx antidot speċifiku għal raloxifene hydrochloride.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmako-terapewtiku: Modulator Selettiv għar-Riċetturi ta' l-Estroġenu (SERM). Kodiċi ATC: G03XC01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u Effett farmakodinamiku

Bħala modulator selettiv għar-riċetturi ta' l-estroġenu (SERM), raloxifene għandu attivitajiet selettivi agonistiċi jew antagonistiċi, fuq it-tessuti li jirrispondu għall-effett ta' l-estroġenu. Jaġixxi bħala agonista fuq l-għadam u parzjalment fuq il-metaboliżmu tal-kolesterol (tnaqqis fil-kolesterol totali u dak LDL), iżda mhux fuq l-ipotalamus jew fuq it-tessuti ta' l-utru jew tas-sider.

L-effetti bijoloġiċi ta' raloxifene, bħal dawk ta' l-estroġenu, jiġru permezz ta' l-affinità għolja għall-irbit mar-riċetturi ta' l-estroġenu u tar-regolazzjoni ta' l-espressjoni tal-ġene. Dan l-irbit jirriżulta f'espressjoni li tvarja minn tessut għall-ieħor fuq il-ġeni multipli irregolati mill-estroġenu. L-informazzjoni tindika li r-riċettur ta' l-estroġenu jista' jirregola l-espressjoni tal-ġene b'mhux inqas minn żewġ metodi differenti li huma speċifiċi għal-ligand, għat-tessut u/jew għall-ġene.

#### a) Effetti skeletrali

It-tnaqqis fid-disponibbiltà ta' l-estroġenu li jsehh fil-menopawsa, jwassal għal żidiet sostanzjali fit-tmermir ta' l-għadam, it-telf ta' l-għadam u r-riskju ta' ksur. It-telf ta' l-għadam huwa partikolarment mgħaġġel fl-ewwel 10 snin wara l-menopawsa meta il-kumpens biż-żieda fil-formazzjoni ta' l-għadam ma jkunx biżżejjed biex ilaħhaq ma' l-ammont li qiegħed jintilef. Fatturi oħra ta' riskju li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp ta' l-osteoporozzi jinkludu l-menopawsa minn kmieni, l-osteopenja (mhux anqas minn 1 SD 'l isfel mill-oghla massa ta' l-għadam); statura rqiqa tal-ġisem, oriġini etnika Kawkasja jew Asjatika, u passat mediku fil-familja ta' osteoporozzi. Terapiji ta' sostituzzjoni generalment iregġgħu lura t-tmermir eċċessiv ta' l-għadam. Fin-nisa wara l-menopawsa li għandhom l-osteoporozzi, Evista tnaqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri, tippriserva l-massa ta' l-għadam u żżid id-densità minerali ta' l-għadam (BMD).

Ibbażati fuq dawn il-fatturi ta' riskju, il-prevenzjoni ta' l-osteoporozzi bl-Evista hija indikata Għan-nisa fi żmien għaxar snin mill-menopawsa, li jkollhom il-BMD ta' l-ispina bejn 1.0 u 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju tal-popolazzjoni normali żaġhżuġha, meta jitqies ir-riskju għoli ta' ksur osteoporotiċi tul hajjithom. Hekk ukoll Evista hija indikata għall-kura ta' l-osteoporozzi jew l-osteoporozzi stabbilita f'nisa li għandhom ksur tal-vertebri 2.5 SD aktar baxx mill-valur medju ta' popolazzjoni normali żaġhżuġha u/jew dawk bil-ksur tal-vertebri, irrespettivament mill-BMD.

i) L-inċidenza ta' ksur: Fi studju fuq 7,705 nisa wara l-menopawsa ta' età medja ta' 66 sena li għandhom l-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur eżistenti, il-kura b'Evista għal 3 snin naqqset l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'47% (RR 0.53, CI 0.35 0.79;  $p < 0.001$ ) u 31% (RR 0.69, CI 0.56, 0.86;  $p < 0.001$ ), rispettivament. Hamsa u erbghin mara bl-osteoporozzi jew 15-il mara bl-osteoporozzi u bi ksur eżistenti jkunu jehtieġu l-kura b'Evista għal 3 snin biex jiġi evitat każ wiehed jew aktar ta' ksur tal-vertebri. Il-kura b'Evista għal 4 snin tnaqqas l-inċidenza ta' ksur tal-vertebri b'46% (RR 0.54, CI 0.38, 0.75) u 32% (RR 0.68, CI 0.56, 0.83) f'pazjenti bl-osteoporozzi jew l-osteoporozzi bi ksur eżistenti, rispettivament. Fir-raba' sena biss, Evista naqqset ir-riskju ta' ksur gdid tal-vertebri b'39% (RR 0.61, CI 0.43, 0.88). Effett fuq ksur li m'huwiex tal-vertebri ma ġiex evidenzjat. Mir-raba' sat-tmien sena, il-pazjenti setgħu jieħdu wkoll bisphosphonates, calcitonin u fluorides u l-pazjenti kollha f'dan l-istudju ngħataw supplimenti tal-calcium u tal-vitamina D.



Fl-istudju kliniku RUTH, il-ksur kliniku kollu kien miġbur bħala riżultat finali sekondarju. Evista naqqset l-inċidenza ta' ksur kliniku tal-vertebri b'35% meta mqabbla ma' placebo (HR 0.65, CL 0.47 0.89). Dawn ir-riżultati setgħu ġew imfixkla minhabba differenzi fil-linji bażi tal-BMD u tal-ksur tal-vertebri. Ma kien hemm ebda differenza bejn il-gruppi taht kura, fl-inċidenza ta' ksur ġdid li ma kienx tal-vertebri. Matul it-terminu kollu ta' l-istudju kien permess l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet oħra li jaġixxu fuq l-għadam.

ii) Id-Densità Minerali ta' l-Għadam (BMD): L-effikaċja ta' Evista darba kuljum fin-nisa wara l-menopawsa ta' eta sa 60 sena, kemm f'dawk li għandhom u dawk li m'għandhomx utru, kienet stabbilita fuq perijodu ta' kura ta' sentejn. In-nisa kienu ilhom minn 2 sa 8 snin bil-menopawsa. Tliet provi inkludew 1,764 mara wara l-menopawża li kienu ikkurati b'Evista u calcium, jew il-placebo flimkien ma' calcium. F'waħda minn dawn il-provi in-nisa kienu għaddew minn isterektomija qabel. Evista kkawżat żidiet sinifikanti fid-densità ta' l-għadma tal-ġenbejn u ta' l-ispina, kif ukoll fil-massa minerali tal-ġisem kollu meta mqabbla mal-placebo. Din iż-żieda kienet ġeneralment waħda ta' 2 % fil-BMD, komparata mal-placebo. Żieda simili fil-BMD dehret fil-grupp tal-kura li rċevew Evista għal perijodu ta' 7 snin. Fil-provi tal-prevenzjoni, il-perċentaġġ ta' individwi li kellhom żieda jew tnaqqis fil-BMD waqt it-terapija b'raloxifene kienu: fil-każ ta' l-ispina 37% tnaqqis u 63% żieda; u għall-għadam shiħ tal-ġenbejn 29% tnaqqis u 71% żieda.

iii) Il-kinetiċi tal-calcium. Evista u l-estrogenu jeffettwaw bl-istess mod ir-rimodellar ta' l-għadam u l-metaboliżmu tal-calcium. Evista kienet assoċjata ma' tnaqqis fit-tmermir ta' l-għadam u ċaqlieg medju u pożittiv fil-bilanċ tal-calcium ta' 60 mg kuljum, dovut primarjament għat-tnaqqis fit-telf ta' calcium fl-awrina.

iv) Ħistomorfometrija (il-kwalità ta' l-għadam). Fi studju fejn Evista kienet imqabbla ma' l-estrogenu, l-għadam ta' pazjenti ikkurati b'kull wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali kien normali ħistologikament, mingħajr evidenza ta' difetti fil-mineralizzazzjoni, għadam minsuġ u fibrozi tal-mudullun.

Raloxifene inaqas it-tneħħija ta' l-għadam; dan l-effett fuq l-għadam jidher bħala tnaqqis fis-serum u fl-awrina tal-livelli ta' sustanzi li jimmarkaw il-bidla fl-għadam fis-seru tad-demmu u fl-awrina, tnaqqis fit-tmermir ta' l-għadam ibbażat fuq studji kinetiċi ta' calcium radjuattiv, żidiet fil-BMD u tnaqqis fl-inċidenza ta' ksur.

#### *b) Effetti fuq il-metaboliżmu tal-lipidi u r-riskju kardjovaskulari*

Provi kliniċi wrew li t-teħid ta' doża ta' Evista f'doża ta' 60 mg kuljum ta' naqqset b'mod sinifikanti il-kolesterol totali (b'3 sa 6%) u l-kolesterol LDL (b'4 sa 10%). Nisa li kellhom l-oġhla livelli ta' kolesterol fil-linja bażi, kellhom l-akbar tnaqqis. Il-koncentrazzjonijiet tal-kolesterol HDL u trigliċeridi ma' nbidlux b'mod sinifikanti. Wara 3 snin ta' terapija Evista naqqset il-fibrinoġen (6.71%). Fl-istudju dwar il-kura ta' l-osteoporozzi, numru sinifikantement inqas ta' pazjenti ikkurati b'Evista kellhom bżonn li jinbdew fuq terapija biex jitbaxxa l-livell tax-xaħam fid-demmu, meta mqabbla ma' dawk fuq il-placebo.

It-terapija b'Evista għal 8 snin ma effettwax b'mod sinifikanti r-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'pazjenti involuti fl-istudju dwar il-kura ta' l-osteoporozzi. L-istess fl-istudju kliniku RUTH, raloxifene meta mqabbel ma' placebo, ma effettwax l-inċidenza ta' attackki ta' qalb, ta' bżonn li wiehed jidhol l-isptar minhabba sindromu koronarju akut, ta' attackk ta' puplesija, jew ta' mortalità in ġenerali inkluż l-imwiet kardjovaskulari kollu, (għaż-żieda fir-riskju ta' puplesija fatali ara sezzjoni 4.4)

Ir-riskju relattiv ta' avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini osservati waqt il-kura b'raloxifene kien 1.60 (CI 0.95, 2.71) meta mqabbel ma' dak tal-placebo u kien 1.0 (CI 0.3, 6.2) meta mqabbel mat-terapija bl-estrogenu jew mat-terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni. Ir-riskju ta' avveniment tromboemboliku kien l-akbar fl-ewwel erba' xhur tat-terapija.

c) *Effetti fuq l-endometriju u l-qiegh tal-pelvis*

Fi provi kliniċi, Evista ma stimulatx l-endometriju ta' l-utru fil-perijodu ta' wara l-menopawsa. Meta mqabbel mal-plaċebo, raloxifene ma kienx assoċjat ma' tbabar jew tnixxija ta' demm, jew ħxuna ta' l-endometriju. Kwazi 3,000 eżami transvaġinali li saru bl-ultrasawnd (TVU) fuq 831 pazjenta, kienu evalwati fil-gruppi kollha ta' dożaġġi differenti. In-nisa kkurati b'raloxifene kellhom konsistentement ħxuna ta' l-endometriju li ma kenitx tintgħaraf minn dik bil-plaċebo. Wara 3 snin ta' kura, mhux inqas minn 5 mm żieda fil-ħxuna ta' l-endometriju, kif assessjat bl-ultrasawnd transvaġinali, kien osservat f'1.9% ta' 211-il mara, ikkurati b'60 mg raloxifene kuljum meta mqabbla ma' 1.8% ta' 219-il mara li rċevew il-plaċebo. Ma kienx hemm differenzi bejn il-grupp ikkurat b'raloxifene u l-grupp li ħadu l-plaċebo, fl-inċidenza ta' tnixxija ta' demm mill-utru, li giet irrappurtata.

Bijopsiji ta' l-endometriju meħudin wara terapija ta' 60 mg ta' Evista kuljum għal sitt xhur, urew endometriju mhux proliferattiv fil-pazjenti kollha. Barra minn hekk, fi studju fejn id-doża ta' Evista kienet 2.5 drabi akbar minn dik irrakkomandata li għandha tittiehed kuljum, ma kienx hemm evidenza ta' proliferazzjoni ta' l-endometriju, u anqas żieda fil-volum ta' l-utru.

Fil-prova dwar il-kura ta' l-osteoporozzi il-ħxuna ta' l-endometriju kienet evalwata kull sena fi grupp, fi ħdan il-grupp kollu nvolut (1,644 pazjenti), għal 4 snin. Il-kejl tal-ħxuna ta' l-endometriju fin-nisa ikkurati b'Evista ma kienx differenti mill-linja bażi wara 4 snin ta' terapija. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn dawk in-nisa ikkurati b'Evista u dawk li ħadu l-plaċebo fl-inċidenza ta' fsada mill-vaġina (tbabar) jew tisfija vaġinali. Kien hemm inqas nisa minn dawk ikkurati b'Evista milli nisa li ħadu l-plaċebo li kellhom bżonn xi intervent kirurġiku għall-prolass ta' l-utru. L-informazzjoni dwar is-sigurtà wara 3 snin ta' kura b'raloxifene, tissuggerixxi li l-kura b'raloxifene ma żżid id-dgħjufija tal-qiegh tal-pelvis u anqas l-interventi kirurġiċi biex isahħu dan.

Wara 4 snin, raloxifene ma żiedx ir-riskju ta' kanċer ta' l-endometriju jew ta' l-ovarji. Fin-nisa wara l-menopawsa li ħadu il-kura b'raloxifene għal 4 snin, il-qarnit beninju tal-endometriju kienu irrappurtati f'0.9% meta mqabbel ma' 0.3% f'nisa li ħadu il-kura bil-plaċebo.

d) *Effetti fuq it-tessut tas-sider*

Evista ma jstimulax it-tessut tas-sider. Fil-firxa kollha tal-provi kliniċi, ikkontrollati bil-plaċebo, l-Evista ma setax jingħaraf mill-plaċebo rigward il-frekwenza u severità tas-sintomi fis-sider (ebda nefha, tenerezza u uġiġh fis-sider).

Tul l-4 snin tal-prova rigward il-kura ta' l-osteoporozzi (li nvolviet 7705 pazjenti), il-kura b'Evista meta mqabbla mal-plaċebo naqqset ir-riskju totali ta' kanċer tas-sider b'62%, (RR 0.38, CI 0.21, 0.69) u r-riskju ta' kanċer mifruq tas-sider li jinfirx b'71% (RR 0.29, CI 0.13, 0.58) u r-riskju ta' kanċer tas-sider li jinfirx li hu pożittiv għar-riċettur ta' l-estrogenu (ER) b'79% (RR 0.21, CI 0.07, 0.50). Evista m'għandha ebda effett fuq ir-riskju ta' kanċer tas-sider li huwa negattiv għall-ER. Dawn l-osservazzjonijiet isahħu l-konklużjoni li raloxifene m'għandu l-ebda attività intrinsika ta' natura agonistika għall-estrogenu fuq it-tessut tas-sider.

e) *Effetti fuq il-funzjoni konjittiva*

Ma nstabux effetti avversi fuq il-funzjoni konjittiva.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Raloxifene jiġi assorbit malajr wara t-teħid orali. Madwar 60% ta' doża orali tiġi assorbita. Qabel ma jidhol fiċ-ċirkolazzjoni sistemika jkun hemm glukuronidazzjoni estensiva. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' raloxifene hija ta' 2%. Il-ħin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma u l-bijodisponibbiltà huma funzjonijiet tal-bidla li ssir fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u ċ-ċiklu enteroepatiku ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi tiegħu.

### Distribuzzjoni

Raloxifene jinfirex estensivament fil-ġisem. Il-volum tad-distribuzzjoni ma jiddependix mid-doża. Raloxifene jintrabat sew mal-proteini tal-plażma (98 sa 99%).

### Bijotrasformazzjoni

Permezz ta' metabolizmu *first pass*, Raloxifene jinbidel estensivament f'derivattivi glukuronidi: raloxifene-4<sup>1</sup>-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide u raloxifene-6,4<sup>1</sup>-diglucuronide. Ma nstabux metaboli oħra. Raloxifene jagħmel inqas minn 1% tal-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi flimkien. Il-livelli ta' raloxifene jinżamm permezz tar-reċiklar enteroepatiku, li jirriżulta f'half-life fil-plażma ta' 27.7 sigħat.

Ir-riżultati minn doži singoli orali ta' raloxifene jintużaw biex jitbassar il-komportament farmakokinetiku ta' doži multipli. Židiet fid-doži ta' raloxifene jirriżultaw f'żieda fl-erja taħt il-kurva tal-ħin u l-konċentrazzjoni fil-plasma (AUC) li hija ftit anqas minn żieda proporzjonali .

### Eliminazzjoni

Il-parti l-kbira tad-doża ta' raloxifene u l-metaboli glukuronidi jitneħħew mill-ġisem fi żmien 5 ijiem u jinsabu primarjament fl-ippurgar, b'inqas minn 6% imneħħija fl-awrina.

### Gruppi speċjali ta' pazjenti

L-insuffiċjenza tal-kliewi – Inqas minn 6% tad-doża totali titneħħa mill-ġisem fl-awrina. Fi studju farmakokinetiku li sar fuq grupp ta' nies, tnaqqis ta' 47% fit-tneħħija tal-kreatinina, meta jitqies il-piż tal-ġisem mingħajr it-tessut xaħmi, irriżulta f'17% tnaqqis fit-tneħħija ta' raloxifene u 15% tnaqqis fit-tneħħija tal-konjugi ta' raloxifene.

L-insuffiċjenza tal-fwied – Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' raloxifene f'pazjenti b'ċirrozi u b'indeboliment moderat tal-fwied (Klassi A Child-Pugh) kien imqabbel ma' dak ta' individwi b'saħħithom. Il-konċentrazzjonijiet ta' raloxifene fil-plażma kienu bejn wieħed u ieħor 2.5 drabi oghla mill-kontrolli u kienu jikkorrelaw mal-konċentrazzjonijiet tal-bilirubin.

## 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fi studju li sar fuq il-firien, dwar il-karċinoġeniċità, li dam sejjer sentejn, żieda fl-inċidenza ta' tumuri ta' l-ovarji ta' oriġini taċ-ċelluli tal-granuloża /tat-teka, kienet innotata fl-annimali ta' sess femminil li ħadu doži kbar (279 mg/kg/jum). L-espożizzjoni sistemika (AUC) ta' raloxifene f'dan il-grupp kien bejn wieħed u ieħor 400 darba akbar minn dik li tintlaħaq fin-nisa ta' wara l-menopawsa li jieħdu doża ta' 60 mg. Fi studju li sar fuq il-ġrieden dwar il- karċinoġeniċità, li dam sejjer ta' 21 xahar, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' tumuri taċ-ċelluli interstizjali tat-testikoli, adenomi tal-prostata u adenokarċinomi fl-annimali ta' sess maskil, meta ngħataw 41 jew 210 mg/kg., u l-lejomajoblastoma tal-prostata fl-annimali ta' sess maskil li ngħataw 210 mg/kg. Fil-ġrieden ta' sess femminil, iż-żieda fl-inċidenza tat-tumuri tal-ovarji f'annimali li ngħataw 9 sa 242 mg/kg (0.3 sa 32 darba l-AUC fil-bniedem), kienet f'tumuri beninji u malinni ta' oriġini taċ-ċelluli tal-granuloża / tat-teka u tumuri beninji ta' oriġini taċ-ċelluli epiteljali. Il-mammali gerriema ta' sess femminil f'dawn l-istudji kienu

ittrattati waqt il-ħajja riproduttiva tagħhom, meta l-ovarji kienu jiffunzjunaw u jirrispondu ferm għall-istimuli ormonali. F'kuntrast ma' dan il-mudell tal-mammali gerriema fejn l-ovarji jirrispondu ferm, l-ovarja umana, wara l-menopawsa, ma tirrispondix relattivament għal stimuli ormonali riproduttivi.

Raloxifene ma kienx ġenotossiku f'ebda waħda minn serje estensiva ta' sistemi ta' testijiet li ntużaw. L-effetti riproduttivi u dawk fuq l-iżvilupp, osservati fl-animali, huma konsistenti mal-profil farmakoloġiku magħruf ta' raloxifene. F'dozi ta' 0.1 sa 10 mg/kg/jum fil-firien ta' sess femminil, Raloxifene fixkel iċ-ċiklu *estrous* fil-firien ta' sess femminil waqt il-kura, iżda ma ttardjax it-tgħammir fertili wara li twaqqaf il-kura, u naqqas bi ffit biss id-daqs tal-boton, zied it-tul ta' żmien tat-tqala, u biddel iż-żmien fl-avvenimenti ta' l-iżvilupp tal-wild. Meta ngħata fil-perijodu ta' qabel il-bajda iffertilizzata tehel mal-ħajt tal-ġuf, raloxifene ittardja u ħarbat il-proċess ta' twaħħil ta' l-embriju li rriżulta f'perijodu itwal ta' tqala u tnaqqis fid-daqs tal-boton, iżda m'effetwax l-iżvilupp ta' l-animall mit-twelid sa kemm infatam. Studji teratoġeniċi saru fuq il-fniek u l-firien. Fil-fniek, l-abort u rata baxxa ta' difetti fis-septum li jifred il-ventrikoli tal-qalb ( $\geq 0.1$  mg/kg), u l-idroċefalija ( $\geq 10$  mg/kg) kienu innotati. Fil-firien kien hemm ittardjar ta' l-iżvilupp tal-fetu, kustilji mgħawwġa u kavitajiet fil-kliewi ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifene huwa anti-estrogenu qawwi għall-utru tal-far u waqqaf l-iżvilupp ta' tumuri tas-sider, li huwa dipendenti fuq l-estrogenu, fil-firien u l-ġrieden.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Il-Qalba tal-pillola:

Povidone,  
Polysorbate 80  
Anhydrous lactose  
Lactose monohydrate  
Crospovidone  
Magnesium stearate

#### Ir-Rita tal-pillola:

Titanium dioxide (E171)  
Polysorbate 80  
Hypromellose  
Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen fil-pakkett originali. Tiffriżahx.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli ta' Evista jiġu fil-folji ta' PVC/PVDC jew fil-fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja. Il-kaxx tal-folji fihom 14, 28 jew 84 pilloli. Il-fliexken huma ta' 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 5 Awwissu 1998  
Data ta' l-aħħar tiġdid: 8 ta' Awwissu 2008

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

JJ xahar SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

**A. MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U LUŻU**

- **Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**ANNEX III**  
**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN, KARTUNA TAL-FLIXKUN:**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EVISTA 60 mg pilloli miksija b'rita  
raloxifene hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita għandha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride, li hu ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Jinkludi wkoll lactose

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS{XX/SSSS}

**9. KONDIZZJONIJIET SPEJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fil-pakkett oriġinali.  
Tiffriżahx.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/073/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott {numru}

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-FOLJI B' PILLOLI MIKSIIJA B'RITA:**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EVISTA 60 mg pilloli miksija b'rita  
raloxifene hydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita għandha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride, li huwa ekwivalenti għal 56 mg ta' raloxifene.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Jinkludi wkoll lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali.  
Tiffriżahx.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/073/001 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/98/073/002 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/98/073/003 84 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR**

Lott {numru}

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Evista

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA (PAKKETTI KOLLHA TAL-FOLJI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EVISTA 60 mg pilloli miksija b'rita  
raloxifene hydrochloride

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

SUBSTIPHARM

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS{XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot {numru}

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Evista 60 mg pilloli miksija b'rita raloxifene hydrochloride

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Evista u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Evista
3. Kif għandek tiehu Evista
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Evista
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Evista u għalxiex jintuża

Evista fiha is-sustanza attiva raloxifene hydrochloride.

Evista tintuża biex tikkura u tipprevjeni l-osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawsa. Evista tnaqqas ir-riskju ta' ksur tal-vertebri fin-nisa bl-osteoporozzi wara l-menopawsa. Ma ntweriex tnaqqis fir-riskju ta' ksur tal-għadam tal-ġenbejn.

Kif taħdem Evista:

Evista tagħmel parti minn grupp ta' medicini mhux ormonali msejha Modulatori Selettivi għar-Ricetturi ta' l-Estroġenu (SERMs). Meta mara tasal għall-menopawsa, il-livell ta' l-ormon sesswali tal-mara, l-estroġenu, jinżel. Evista jimita ftit minn dawn l-effetti ta' benfiċċju ta' l-estroġenu wara l-menopawsa.

L-osteoporozzi hija marda fejn l-għadam jirqaq u jiddgħajjef – din il-marda hija speċjalment komuni fin-nisa wara l-menopawsa. Għalkemm tista' ma tikkagunax ebda sintomi għall-ewwel, l-osteoporozzi twassal biex għadmek jinkiser faċilment, speċjalment fis-sinla tad-dahar, il-ġenbejn, u l-polziziet, u jista' jikkawża uġiġh fid-dahar, taqsir mit-tul u dahar mgħawweġ.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Evista

##### Tihux Evista:

- Jekk qed tiġi kkurata jew kont ikkurata għal tagħqid tad-demem fis-saqajn (trombozi tal-vini fil-fond), fil-pulmun (embolizmu pulmonari) jew fl-għajnejn (trombozi tal-vina tar-retina).
- Jekk int allergiku (tbat minn sensitività eċċessiva) għal raloxifene jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għad hemm il-possibbiltà li toħroġ tqila, Evista tista' tagħmel ħsara lit-tarbija li għad trid titwieled.



- Jekk għandek mard tal-fwied (eżempji ta' mard tal-fwied huma ċirrozi, indeboliment hafif tal-fwied jew is-suffeġra kolestatika).
- Jekk għandek problemi serji fil-kliewi.
- Jekk għandek hruġ ta' demm mill-vaġina mingħajr spjegazzjoni. Din għandha tkun investigata mit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek kanċer attiv ta' l-utru għax għad m'hemmx esperjenza biżżejjed fl-użu ta' Evista fin-nisa li għandhom din il-marda.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Evista.

- Jekk int immobilizzata għal xi żmien bħal meta tkun qiegħda f' sigġu tar-roti, jew qed tistenna biex tidhol l-isptar jew trid toqgħod fis-sodda biex tirkupra wara operazzjoni jew xi marda mhix mistennija għax dawn jistgħu jżidu r-riskju li jkollok xi tgħaqqid tad-demm (trombozi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari jew trombozi fil-vini tal-għajnejn).
- Jekk kellek xi inċident ċerebrovaskulari (eż. puplesija), jew jekk it-tabib qallek li hemm riskju għoli li jkollok xi inċident ċerebrovaskulari.
- Jekk għandek mard fil-fwied.
- Jekk inti qed tbatì minn kanċer tas-sider, għax m'hemmx esperjenza biżżejjed fuq l-użu ta' l-Evista fin-nisa b'din il-marda.
- Jekk qiegħda tircievi terapija ta' estrogeni orali.

Mhux probabbli li Evista tikkawża l-hruġ tad-demm mill-vaġina. Għalhekk, jekk hemm xi demm ġej mill-vaġina waqt li qed tiehu Evista dan mhux mistenni. Għandek tkun investigata mit-tabib tiegħek.

Evista ma tnehhilekx is-sintomi li jifjaċċaw wara l-menopawsa, bħall-fwawar.

Evista tbaxxilek il-livell totali tal-kolesterol u tal-kolesterol LDL (dak li hu 'ħażin'). Bħala regola ġenerali m'għandhiex effett fuq it-trigliceridi jew il-kolesterol HDL (dak li hu 'tajjeb'). Madankollu, jekk kont tiehu l-estrogeni fil-passat u kellek livelli għoljin ħafna ta' trigliceridi, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Evista.

### **Evista fiha l-lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għall-lattosju, tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

### **Medicini oħra u Evista**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu, xi medicini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Jekk qiegħda tiehu xi medicini għall-qalb li fihom id-digitalis jew qiegħda tiehu xi antikoagulanti bħal warfarin biex traqq id-demm, hemm il-possibilità li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jagħmel xi tibdil żgħir fid-doża ta' dawn il-medicini.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tiehu cholestyramine, medicina li tintuża l-iżjed biex tbaxxi l-livelli tax-xaħam fid-demm għax Evista tista' ma taħdimx sew.

### **Tqala u Treddigh**

Evista hija biss għall-użu minn nisa wara l-menopawsa u m'għandhiex tittiehed minn nisa li għad jista' jkollhom tarbija. Evista tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għad trid titwieled. Tiehux Evista jekk inti qed tredda' għax tista' tohroġ fil-halib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Evista m'għandha ebda effett jew għandha effett negligibbli fuq is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

### **3. Kif ghandek tiehu Evista**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Ghandek tačcerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża hija pillola wahda kuljum. Ma taghmilx differenza f'liema hin tal-gurnata tiehu l-pillola tieghek, iżda jekk tiehu l-pillola fl-istess hin kuljum, dan jghin biex tiftakar tehodha. Tista' tehodha mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Il-pilloli huma għall-użu orali.

Ibla' l-pillola sħiħa. Jekk trid, tista' tniżzilha b'tazza ilma. M'ghandekx tkisser jew tfarrak il-pillola qabel ma tehodha. Pillola miksura jew mfarrka tista' tintieghem hażin u hemm il-possibbiltà li ma tirčivix doża korretta.

It-tabib tieghek sejjer jghidlek għal kemm żmien ghandek tiehu Evista. It-tabib għandu mnejn jagħtik parir biex tiehu supplimenti tal-calcium u tal-vitamina D.

#### **Jekk tiehu Evista aktar milli suppost**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Jekk tiehu aktar Evista milli suppost, jista' jkollok bughawwigijiet f'riġlejk u sturdament.

#### **Jekk tinsa tiehu Evista**

Hu l-pillola hekk kif tiftakar, imbagħad kompli bħas-soltu. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Evista**

Ghandek tkellem l-ewwel lit-tabib tieghek. Hu importanti ħafna li tibqa' tiehu Evista sakemm ikun ordnatek it-tabib. Evista tista' biss tikkuralek jew tipprevenilek l-osteoporozzi jekk tkompli tiehu l-pilloli.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-maġġoranza ta' l-effetti sekondarji li dehru b'Evista kienu ħfief.

L-aktar effetti sekondarji komuni (jaffettwaw aktar minn pazjent 1 minn kull 10) huma:

- Fwawar (vażodilatazzjoni)
- Sindromu tal-influenza
- Sintomi gastro-intestinali bħal tqalligh, rimettar, uġigh addominali u stonku mqalleb
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) huma:

- Uġigh ta' ras inkluża l-emikranja
- Bughawwigijiet fir-riġlejn
- Nefħa ta' l-idejn, tas-saqajn u tar-riġlejn (edima periferali)
- Ġebel fil-marrara
- Raxx
- Sintomi ħfief fis-sider bħal uġigh, żieda fid-daqs u fis-sensittività

Effetti sekondarji mhux komuni ( jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1000) huma:

- Riskju oghla ta' koaguli tad-demmm fir-riglejn ( trombozi tal-vini fil-fond)
- Riskju oghla ta' koaguli tad-demmm fil-pulmuni ( embolizmu pulmonari)
- Riskju oghla ta' koaguli tad-demmm fl-ghajnejn (trombozi fil-vina tar-retina)
- Il-ghilda madwar vina tkun hamra u tuqa' (tromboflebite tal-vini superfiċjali)
- Formazzjoni ta' embolu f'xi arterja ( per eżempju puplesija, inkluż zieda fir-riskju li tmut minn puplesija)
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm

F'kazijiet rari hafna, waqt kura b'Evista jistgħu jiżiedu l-livelli ta' l-enzimi tal-fwied fid-demmm.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif tahzen Evista**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużahx wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fil-pakkett originali. Tiffriżahx.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fiha Evista**

- Is-sustanza attiva hi raloxifene hydrochloride. Kull pillola fiha 60 mg ta' raloxifene hydrochloride li hi ekwivalenti għal 56 mg raloxifene.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-Qalba tal-Pillola: Povidone, polysorbate 80, anhydrous lactose, lactose monohydrate, crospovidone, magnesium stearate

Ir-Rita tal-Pillola: Titanium dioxide (E171), polysorbate 80, hypromellose, macrogol 400.

### **Kif jidher Evista u l-kontenut tal-pakkett**

Evista huma pilloli bojod, ovali, miksija b'rita.

Jigu go folji jew fi fliexken tal-plastik. Il-kaxex tal-folji fihom 14, 28 jew 84 pilloli. Il-fliexken huma ta' 100 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Franza.

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f': xahar SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>