

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Evista 60 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene vrije base.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat lactose (149,40 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Ellipsvormige, witte tabletten.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Evista is geïndiceerd voor de behandeling en preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Het is aangetoond dat Evista de incidentie van osteoporose gerelateerde vertebrale fracturen significant reduceert, maar niet van heupfracturen.

Wanneer men voor postmenopauzale vrouwen een keuze moet maken tussen Evista of andere therapieën, inclusief oestrogenen, dienen op individuele basis menopauzale symptomen, effecten op de baarmoeder en het borstweefsel, en cardiovasculaire risico's en voordelen in overweging te worden genomen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen dosis is dagelijks één tablet via orale toediening, die, zonder met de maaltijd rekening te houden, op ieder moment van de dag genomen kan worden. Gezien de aard van het ziekteproces is Evista bestemd voor langdurig gebruik.

In het algemeen worden calcium- en vitamine D supplementen aangeraden bij vrouwen met een lage voedsel inname.

#### *Ouderen:*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor ouderen.

#### *Nierinsufficiëntie:*

Evista dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie dient Evista met voorzichtigheid te worden gebruikt.

#### *Leverinsufficiëntie:*

Evista dient niet te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Pediatrische patiënten:*

Evista mag niet worden gebruikt bij kinderen van eender welke leeftijd. Er is geen relevante toepassing van Evista bij pediatrische patiënten.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Mag niet worden gegeven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.6).

Actieve of anamnestiche veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (VTE), waaronder diepveneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis.

Leverinsufficiëntie inclusief cholestasis.

Ernstige nierinsufficiëntie.

Onverklaarde baarmoederlijke bloedingen.

Evista mag niet worden gebruikt door patiënten met tekenen of symptomen van endometriumkanker omdat de veiligheid bij deze patiënten niet voldoende is bestudeerd.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Raloxifene is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen dat vergelijkbaar is met het gemelde risico dat geassocieerd is met het huidige gebruik van hormoonsubstitutie-therapie. De baten/risico-verhouding dient overwogen te worden bij patiënten met een risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen van welke etiologie dan ook. Evista dient stopgezet te worden in geval van ziekte of een situatie leidende tot een verlengde periode van immobilisatie. Stopzetting dient zo spoedig mogelijk te gebeuren in geval van die ziekte, of vanaf 3 dagen voordat de immobilisatie optreedt. Behandeling dient niet opnieuw begonnen te worden totdat de veroorzakende situatie voorbij is, en de patiënt volledig mobiel is.

In onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met geregistreerde coronaire hartaandoeningen of met een verhoogd risico op coronaire aandoeningen had raloxifene geen effect op het optreden van een hartinfarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, algehele mortaliteit, met inbegrip van algehele cardiovasculaire mortaliteit, of een beroerte in vergelijking tot placebo. Bij vrouwen was er echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte toegeschreven aan raloxifene.

Het optreden van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifene versus 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo (zie rubriek 4.8). Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer raloxifene wordt voorgeschreven aan postmenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van beroerte of andere kenmerkende risicofactoren voor een beroerte, zoals voorbijgaande ischemische aanval of atrium fibrillatie.

Er is geen bewijs van endometriumproliferatie. Elke bloeding van de uterus tijdens de behandeling met Evista is onverwacht en dient volledig onderzocht te worden door een specialist. De twee meest frequente diagnoses die geassocieerd waren met bloedingen van de uterus tijdens het gebruik van raloxifene waren atrofie van het endometrium en benigne endometriumpoliepen. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifene-behandeling ontvingen, werden benigne endometrium-poliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

Raloxifene wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Eenmalige doses raloxifene toegediend aan patiënten met cirrose en lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) resulteerde in plasmaspiegels van raloxifene, die ongeveer 2,5 maal die van de controlepersonen waren. Deze toename was evenredig met de totale bilirubineconcentraties. Daarom wordt het gebruik van Evista niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het totaal serumbilirubine, gamma-glutamyltransferase, alkalische fosfatase, ALT en AST dienen nauwkeurig te worden gevolgd gedurende de behandeling indien er verhoogde waarden worden waargenomen.

Beperkte klinische gegevens wijzen er op dat raloxifene bij patiënten met een voorgeschiedenis van een oraal oestrogeen geïnduceerde hypertriglyceridemie (> 5.6 mmol/l) geassocieerd kan zijn met een opvallende toename in serum triglyceriden. Bij patiënten met deze medische voorgeschiedenis dienen de serum triglyceriden te worden gecontroleerd gedurende het gebruik van raloxifene.

De veiligheid van Evista bij patiënten met borstkanker is niet voldoende bestudeerd. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Evista met andere middelen ter behandeling van een vroeg of gevorderd stadium van borstkanker. Daarom mag Evista alleen worden gebruikt ter preventie of behandeling van osteoporose nadat de behandeling van borstkanker, inclusief adjuvante therapie, is afgerond.

Aangezien de veiligheidsgegevens beperkt zijn omtrent gelijktijdige toediening van raloxifene met systemische oestrogenen, wordt dit niet aanbevolen.

Evista is niet effectief in het reduceren van vasodilataties (opvliegingen), of andere symptomen van de menopauze die geassocieerd zijn met oestrogeen deficiëntie.

Evista bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van hetzij calciumcarbonaat of aluminium en magnesiumhydroxide bevattende antacida heeft geen invloed op de systemische beschikbaarheid van raloxifene.

Gelijktijdige toediening van raloxifene en warfarine heeft geen invloed op de farmacokinetiek van beide stoffen. Er zijn echter geringe dalingen in de protrombinetijd waargenomen, en indien raloxifene gelijktijdig met warfarine of andere cumarinderivaten wordt gegeven, dient de protrombinetijd gevolgd te worden. Bij patiënten die reeds cumarintherapie krijgen, kunnen effecten op de protrombinetijd zich gedurende enige weken na aanvang van de therapie met Evista ontwikkelen.

Raloxifene heeft geen invloed op de farmacokinetiek van methylprednisolon toegediend als enkelvoudige dosis.

Raloxifene heeft geen effect op de AUC in 'steady state' van digoxine. De  $C_{max}$  van digoxine nam met niet meer dan 5 % toe.

De invloed van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen op de raloxifene-plasmaspiegels werd onderzocht in de preventie- en behandelingsstudies. Tot de geneesmiddelen die vaak tegelijkertijd werden toegediend behoorden: paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen, en naproxen), orale antibiotica, H<sub>1</sub> antagonisten, H<sub>2</sub> antagonisten, en benzodiazepines. Er werden geen klinisch relevante effecten gevonden van combinatie met deze stoffen op de raloxifene-plasmaspiegels.

Indien het noodzakelijk was atrofische vaginale symptomen te behandelen was het gelijktijdig gebruik met vaginale oestrogeen preparaten toegestaan in het klinisch onderzoeksprogramma. Ten opzichte van placebo was er geen toename in het gebruik bij met Evista behandelde patiënten.

*In vitro* vertoonde raloxifene geen interactie met de binding van warfarine, fenytoïne of tamoxifen.

Raloxifene dient niet gelijktijdig te worden toegediend met cholestyramine (of andere anionuitwisselende harsen), dat de absorptie en enterohepatische kringloop van raloxifene significant verlaagt.

De piekconcentraties van raloxifene zijn verlaagd bij gelijktijdige toediening met ampicilline. Echter, omdat de totale mate van absorptie en de eliminatiesnelheid van raloxifene niet worden beïnvloed, kan raloxifene gelijktijdig worden toegediend met ampicilline.

Raloxifene geeft een geringe verhoging van hormoon-bindende globulineconcentraties, waaronder geslachtshormoon bindende globuline (SHBG), thyroxine-bindende globuline (TBG), en corticosteroid-bindende globuline (CBG), met bijbehorende toenames van de totale hormoonconcentraties. Deze veranderingen hebben geen invloed op de concentraties vrije hormonen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Evista is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen.

Evista mag niet gebruikt worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Raloxifene kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Indien dit geneesmiddel per ongeluk wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van het geneesmiddel, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de mogelijke schade voor de foetus (zie sectie 5.3).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of raloxifene/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Klinische toepassing kan derhalve niet worden aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Evista kan de ontwikkeling van de baby beïnvloeden.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Raloxifene heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De klinisch belangrijkste bijwerkingen die bij met Evista behandelde postmenopauzale vrouwen werden gemeld, waren veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (zie rubriek 4.4), die bij minder dan 1% van de behandelde patiënten optraden.

##### *b. Samenvatting van de bijwerkingen*

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen en frequenties weer die waargenomen werden tijdens behandelings- en preventiestudies bij meer dan 13.000 postmenopauzale vrouwen samen met de bijwerkingen die werden gemeld nadat het product in de handel was gebracht. De duur van de behandeling in deze studies varieerde van 6 tot 60 maanden. De meerderheid van de bijwerkingen gaven gewoonlijk geen reden om de therapie te stoppen.

De frequentie van de meldingen nadat het product in de handel was gebracht, werd berekend op basis van placebogecontroleerd klinisch onderzoek (met in totaal 15.234 patiënten, van wie 7601 raloxifene 60 mg en 7633 placebo kregen) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, of gediagnosticeerde coronaire hartziekte (CHZ) of een verhoogd risico op CHZ, zonder dat deze werden vergeleken met de frequentie van bijwerkingen in de placebogroepen.

Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enige bijwerking in de preventiepopulatie trad op bij 10,7 % van de 581 met Evista behandelde patiënten, en bij 11,1 % van de 584 met placebo behandelde patiënten. Stopzetting van de behandeling ten gevolge van enig klinisch ongewenste gebeurtenis in de behandelingspopulatie trad op bij 12,8 % van de 2557 met Evista behandelde patiënten en bij 11,1 % van de 2576 met placebo behandelde patiënten.

De volgende regel is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> <i>Soms:</i> Trombocytopenie <sup>a</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Vaak:</i> Hoofdpijn, inclusief migraine <sup>a</sup> <i>Soms:</i> Fatale beroertes
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Zeer vaak:</i> Vasodilatatie (opvliegingen) <i>Soms:</i> Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diepveneuze trombose, pulmonaire embolie, trombose in de vena retinalis, oppervlakkige tromboflebitis van de venen, arteriële trombo-embolische reacties <sup>a</sup>
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak:</i> Gastro-intestinale symptomen <sup>a</sup> zoals misselijkheid, braken, abdominale pijn en dyspepsie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> <i>Vaak:</i> Huiduitslag <sup>a</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> <i>Vaak:</i> Beenkrampen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> <i>Vaak:</i> Milde symptomen aan de borsten <sup>a</sup> zoals pijn aan de borsten, vergroting van de borsten en gevoelige borsten.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> <i>Zeer vaak:</i> Griepachtige verschijnselen <i>Vaak:</i> Perifeer oedeem
<b>Onderzoeken</b> <i>Zeer vaak:</i> Toegenomen bloeddruk <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Term(en) geïnccludeerd op basis van post-marketingervaring.

### c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Vergeleken met placebo behandelde patiënten werd er een matige verhoging van het optreden van vasodilatatie (opvliegingen) gezien bij Evista patiënten (klinisch onderzoek naar de preventie van osteoporose, 2 tot 8 jaar postmenopauzaal, 24,3 % voor Evista en 18,2 % voor placebo; klinisch onderzoek naar de behandeling van osteoporose, gemiddelde leeftijd 66, 10,6 % voor Evista en 7,1 % voor placebo). Deze bijwerking was het meest frequent in de eerste 6 maanden van de behandeling, en trad zelden *de novo* op na die tijd.

In een studie met 10101 postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen (RUTH), was het voorkomen van vasodilatatie (opvliegingen) 7,8 % in de groep patiënten behandeld met raloxifene en 4,7 % in de groep patiënten behandeld met placebo.

In alle placebo-gecontroleerde klinische studies met raloxifene bij osteoporose traden veneuze trombo-embolische gebeurtenissen op, waaronder diepveneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in

de vena retinalis, met een frequentie van ongeveer 0,8 % of 3,22 gevallen per 1000 patiëntenjaren. Ten opzichte van placebo werd een relatief risico van 1,60 (CI 0,95, 2,71) gezien bij met Evista behandelde patiënten. Het risico van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling. Oppervlakkige tromboflebitis van de venen trad op met een frequentie van minder dan 1 %.

In de RUTH studie kwamen veneuze trombo-embolische voorvallen voor met een frequentie van ongeveer 2,0 % of 3,88 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de raloxifengroep en 1,4 % of 2,70 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de placebogroep. De hazard ratio voor alle VTE voorvallen in de RUTH studie was HR = 1,44, (1,06 – 1,95). Oppervlakkige veneuze tromboflebitis kwam voor met een frequentie van 1 % in de raloxifengroep en 0,6 % in de placebogroep.

In de RUTH-studie had raloxifene geen invloed op de incidentie van beroerte in vergelijking met placebo. Er was echter wel een toename in sterfte als gevolg van een beroerte bij vrouwen die waren toegewezen aan raloxifene. De incidentie van mortaliteit als gevolg van een beroerte was 2,2 op de 1000 vrouwen per jaar voor raloxifene versus 1,5 op de 1000 vrouwen per jaar voor placebo (zie rubriek 4.4). Gedurende een gemiddelde opvolgperiode van 5,6 jaar stierven 59 (1,2%) van de met raloxifene behandelde vrouwen aan een beroerte in vergelijking met 39 (0,8%) van de met placebo behandelde vrouwen.

Een andere geconstateerde bijwerking was beenkrampen (5,5 % voor Evista en 1,9 % voor placebo in de preventiepopulatie en 9,2 % voor Evista en 6,0 % voor placebo in de behandelingspopulatie).

In de RUTH studie werden beenkrampen gezien bij 12,1 % van de met raloxifene behandelde patiënten en bij 8,3 % van de met placebo behandelde patiënten.

Griepachtige verschijnselen werden gerapporteerd bij 16,2 % van de met Evista behandelde patiënten en bij 14,0 % van de met placebo behandelde patiënten.

Een andere verandering werd gezien, die niet statistisch significant ( $p > 0,05$ ) was, maar die een significante dosis-trend liet zien. Dit betrof perifeer oedeem, dat in het preventiepopulatie optrad met een incidentie van 3,1 % voor Evista en 1,9 % voor placebo en bij de behandelingspopulatie optrad met een incidentie van 7,1 % voor Evista en 6,1 % voor placebo.

In de RUTH studie kwam perifeer oedeem voor bij 14,1 % van de met raloxifene behandelde patiënten en bij 11,7 % van de met placebo behandelde patiënten, wat statistisch significant was.

Een lichte afname (6 - 10 %) van de bloedplaatjestelling is gerapporteerd gedurende de behandeling met raloxifene in placebo gecontroleerde klinische trials met raloxifene bij osteoporose.

Gevalen van matige toenames in AST en/of ALT zijn zelden gemeld. Hierbij kan een oorzakelijk verband met raloxifene niet worden uitgesloten. Eenzelfde frequentie in toenames werd gemeld bij patiënten die met een placebo werden behandeld. In een studie (RUTH) met postmenopauzale vrouwen met gerapporteerde coronaire hartziekte of met een toegenomen risico voor coronaire gebeurtenissen, kwam een additionele bijwerking van galstenen voor bij 3,3 % van de patiënten behandeld met raloxifene en bij 2,6 % van de patiënten behandeld met placebo. De frequentie van Galblaasverwijdering voor raloxifene (2,3 %) was niet statistisch significant verschillend van placebo (2,0 %).

Evista (n = 317) werd in sommige klinische studies vergeleken met continu toegediende gecombineerde (n = 110) hormonale substitutietherapie (HST) of cyclisch toegediende HST (n = 205). De incidentie van borstklachten en uterine bloeding was bij met raloxifene behandelde vrouwen significant lager dan met beide vormen van HST behandeling.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### **4.9 Overdosering**

In sommige klinische onderzoeken werden dagelijkse doses van 600 mg gegeven gedurende 8 weken en dagelijkse doses van 120 mg gedurende 3 jaar. Geen gevallen van raloxifene-overdosering zijn gemeld gedurende klinische studies.

Bij volwassenen zijn symptomen van beenkrampen en duizeligheid gemeld bij patiënten die meer dan 120 mg als enkele dosis hadden ingenomen.

Bij toevallige overdosering bij kinderen jonger dan 2 jaar was de maximaal gemelde dosis 180 mg. Bij kinderen waren de symptomen van toevallige overdosering: ataxie, duizeligheid, overgeven, uitslag, diarree, tremor en blozen, en verhoging van de alkalinefosfatase.

De hoogste overdosering was bijna 1,5 gram. Er zijn geen dodelijke ongelukken gemeld geassocieerd met overdosering.

Er is geen specifiek antidotum voor raloxifenehydrochloride.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve Oestrogeen Receptor Modulator. ATC-code: G03XC01.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Als selectieve oestrogeenreceptor-modulator (SERM) bezit raloxifene selectieve agonistische of antagonistische activiteiten op oestrogeen-gevoelige weefsels. Het werkt als een agonist op het bot en partieel op het cholesterolmetabolisme (afname in totaal- en LDL-cholesterol), maar niet in de hypothalamus of in de baarmoeder of op het borstweefsel.

De biologische functies van raloxifene worden, als die van oestrogenen, uitgeoefend via binding met hoge affiniteit aan de oestrogeenreceptor en via regulering van de genexpressie. Deze binding resulteert in een differentiële expressie van meervoudige oestrogeen-gereguleerde genen in verschillende weefsels. Gegevens veronderstellen dat de oestrogeenreceptor de genexpressie via ten minste twee onderscheidende routes kan reguleren, die ligand- of weefsel- en/of gen-specifiek zijn.

a) *Effecten op het skelet*

De afname van oestrogenenbeschikbaarheid die optreedt tijdens de menopauze, leidt tot aanzienlijke toename van de botresorptie, verlies van de botmassa en risico op fracturen. Het botverlies treedt met name snel op in de eerste 10 jaar na de menopauze wanneer de compensatoire toename in botvorming onvoldoende is om het verlies door resorptie te compenseren. Andere risicofactoren die kunnen leiden tot de ontwikkeling van osteoporose omvatten: vroege menopauze; osteopenie (ten minste 1 SD onder de piek botmassa); slank postuur; Kaukasische of Aziatische etnische oorsprong; en een familievoorgeschiedenis van osteoporose. Substitutie therapieën maken gewoonlijk de excessieve botresorptie ongedaan. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose reduceert Evista de incidentie van vertebrale fracturen, behoudt het de botmassa en verhoogt het de bot mineraal dichtheid (BMD).

Op basis van deze risicofactoren is preventie van osteoporose met Evista geïndiceerd voor vrouwen die niet langer dan tien jaar postmenopauzaal zijn, met een BMD van de wervelkolom tussen 1,0 en 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van een gezonde jonge populatie, rekening houdend met hun hoge levenslange risico voor osteoporotische fracturen. Zo is Evista ook geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose of een bestaande osteoporose bij vrouwen met een BMD van de wervelkolom van 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van gezonde jonge vrouwen en/of met vertebrale fracturen, zonder rekening te houden met de BMD.

i) Incidentie van fracturen. In een studie waaraan 7.705 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur deelnamen, bleek na 3 jaar dat behandeling met Evista de incidentie van wervelfracturen met respectievelijk 47 % (RR 0,53, CI 0,35, 0,79;  $p < 0,001$ ) en 31 % (RR 0,69, CI 0,56, 0,86;  $p < 0,001$ ) was gereduceerd. 45 vrouwen met osteoporose of 15 vrouwen met osteoporose met een bestaande fractuur zouden gedurende 3 jaar met Evista behandeld moeten worden om een of meer wervelfracturen te voorkomen. Behandeling met Evista gedurende 4 jaar reduceerde de incidentie van vertebrale fracturen met 46 % (RR 0,54 CI 0,38, 0,75) en 32 % (RR 0,68 CI 0,56, 0,83) respectievelijk bij patiënten met osteoporose of osteoporose met een bestaande fractuur. In het vierde jaar alleen reduceerde Evista het risico op nieuwe vertebrale fracturen met 39 % (RR 0,61, CI 0,43-0,88). Een effect op niet vertebrale fracturen is nog niet aangetoond. Vanaf het vierde tot het achtste jaar werd bij patiënten gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten, calcitonine en fluoriden toegestaan en alle patiënten in deze studie kregen calcium- en vitamine D-suppletie.

In de RUTH studie werden alle klinische fracturen verzameld als een secundair eindpunt. Evista verminderde de incidentie van klinische wervel fracturen met 35 % vergeleken met placebo (HR 0,65, CI 0,47 0,89). Deze resultaten zijn mogelijk verward door baseline verschillen in BMD en wervel fracturen, Er was geen verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van nieuwe niet-vertebrale fracturen. Tijdens de hele duur van de studie was gelijktijdig gebruik van andere bot-actieve medicatie toegestaan.

ii) Botmineraaldichtheid (BMD): De werkzaamheid van Evista eenmaal daags bij postmenopauzale vrouwen in de leeftijd tot 60 jaar met of zonder baarmoeder werd vastgesteld in een behandelperiode van 2 jaar. De vrouwen waren 2 tot 8 jaar postmenopauzaal. Drie studies omvatten 1764 postmenopauzale vrouwen, die behandeld werden met Evista calcium of calcium suppletie en placebo. Een van deze studies betrof vrouwen, die in het verleden een hysterectomie hadden ondergaan. Evista veroorzaakte significante toenames in botdichtheid van de heupen en van de wervelkolom, alsook van de totale hoeveelheid lichaamsmineraal massa vergeleken met placebo. Ten opzichte van placebo bedroeg deze toename in BMD in het algemeen 2 %. Een gelijksoortige toename in BMD werd gezien in de behandelingspopulatie die Evista tot en met zeven jaar kreeg. Het percentage personen in de preventieonderzoeken met een toename of afname in BMD was: voor wervelkolom een afname bij 37 %, en een toename bij 63 %; en voor de totale heup een afname bij 29 % en een toename bij 71 %.

iii) Calciumkinetiek. Evista en oestrogeen hebben een vergelijkbaar effect op de botvorming en het calciummetabolisme. Evista werd geassocieerd met een afname van botresorptie en een gemiddelde positieve verschuiving in de calciumbalans van 60 mg per dag, hoofdzakelijk door een afgenomen verlies van calcium via de urine.

iv) Histomorfometrie (botkwaliteit). In een vergelijkende studie van Evista met oestrogeen was bot van patiënten die met een van beide behandeld waren histologisch normaal, zonder aanwijzingen voor mineralisatie-defecten, vezelbot of mergfibrose.

Raloxifene vermindert de botresorptie: dit effect op het bot manifesteert zich als afname in serum – en urinespiegels van biochemische markers van de botturnover, afname van de botresorptie gebaseerd op kinetiekstudies met radio-actief calcium, toename in BMD en afname in de incidentie van fracturen.

*b) Effect op lipidenmetabolisme en cardiovasculaire risico's*

Klinische studies tonen aan dat een dagelijkse dosis van 60 mg Evista het totaal cholesterol (3 tot 6 %) en LDL-cholesterol (4 tot 10 %) significant verlaagt. Vrouwen met de hoogste baseline cholesterolspiegels lieten de grootste afnames zien. HDL-cholesterol- en triglycerideconcentraties veranderden niet significant. Afname van fibrinogeen (6,71 %) werd waargenomen na 3 jaar behandeling met Evista. In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werden, vergeleken met placebo, bij de met Evista behandelde patiënten significant minder hypolipidemische behandelingen geïnitieerd.

Behandeling met Evista gedurende 8 jaar beïnvloedde het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij ingesloten patiënten in het osteoporose behandelingsonderzoek niet significant. Overeenkomstig, in de RUTH studie, had raloxifene geen invloed op de incidentie van myocardinfarct, gehospitaliseerd acuut coronair syndroom, beroerte, of overal mortaliteit, inclusief overal cardiovasculair mortaliteit, vergeleken met placebo (voor de toename in risico van fatale beroerte zie rubriek 4.4).

Het relatieve risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen die werden waargenomen tijdens raloxifene-behandeling was 1,60 (CI 0,95, 2,71) t.o.v. placebo en 1,0 (CI 0,3, 6,2) ten opzichte van oestrogeen of hormonale substitutietherapie. Het risico van trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling.

*c) Effect op het endometrium en op de bekkenbodem*

In klinische studies stimuleerde Evista het postmenopauzale endometrium niet. Vergeleken met placebo was raloxifene niet geassocieerd met spotting of bloeding of endometriumhyperplasie. Bijna 3.000 transvaginale ultrasound onderzoeken werden geëvalueerd van 831 vrouwen in alle dosisgroepen. De met raloxifene behandelde vrouwen hadden op consistente wijze een endometriumdikte die niet te onderscheiden was van placebo. Na drie jaar behandeling werd een toename van endometriumdikte van ten minste 5 mm gemeten, beoordeling d.m.v. transvaginale ultrasound onderzoek, bij 1,9 % van de 211 vrouwen die met 60 mg/dag raloxifene werden behandeld vergeleken met 1,8 % van de 219 vrouwen die placebo hadden gekregen. Er waren geen verschillen tussen raloxifene en placebogroepen m.b.t. de incidentie van uterine bloedingen.

Endometriumbiopsieën die na 6 maanden therapie met 60 mg/dag Evista werden genomen, lieten bij alle patiënten non-proliferatief endometrium zien. Bovendien was er in een studie met 2,5 keer de aanbevolen dagelijkse dosering van Evista geen bewijs van endometriumproliferatie, en geen toename in uterusomvang.

In het onderzoek naar de behandeling van osteoporose werd de dikte van het endometrium gedurende 4 jaar jaarlijks geëvalueerd bij een subgroep van de studiepopulatie (1644 patiënten). Na 4 jaar behandeling waren de metingen van de endometriumdikte bij de met Evista behandelde vrouwen niet verschillend t.o.v. de uitgangswaarde. Er was geen verschil tussen met Evista en met placebo behandelde vrouwen in de incidentie van vaginale bloedingen (spotting) of vaginale afscheiding. Met Evista behandelde vrouwen hadden minder vaak een chirurgische ingreep nodig voor baarmoederprolaps dan placebo behandelde vrouwen. Veiligheidsdata van 3 jaar behandeling met raloxifene toont aan dat raloxifene behandeling geen toename geeft van bekkenbodem verslapping en een chirurgische ingreep aan de bekkenbodem.

Na 4 jaar verhoogde raloxifene de kans op endometriumkanker en ovariumkanker niet. Bij 0,9 % van de postmenopauzale vrouwen, die gedurende 4 jaar raloxifene-behandeling ontvingen, werden benigne endometrium-poliepen gerapporteerd, vergeleken met 0,3 % van de vrouwen die placebo kregen.

*d) Effect op borstweefsel*

Evista stimuleert borstweefsel niet. Over alle placebo-gecontroleerde studies genomen was er geen onderscheid tussen Evista en placebo m.b.t. frequentie en ernst van klachten van de borsten (geen zwelling, gevoeligheid en pijnlijke borsten).

Gedurende 4 jaar osteoporose behandelingsonderzoek (waarbij 7705 patiënten waren betrokken), reduceerde behandeling met Evista vergeleken met placebo het risico op mammacarcinoom met 62 % (RR 0,38; CI 0,21,0,69), het risico op infiltrerend mammacarcinoom met 71 % (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) en het risico van infiltrerend oestrogenreceptorpositieve (ER) mammacarcinoom met 79 % (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). Evista heeft geen effect op het risico van een ER-negatief mammacarcinoom. Deze bevindingen ondersteunen de conclusie dat raloxifene geen intrinsiek oestrogen agonistisch effect heeft op borstweefsel.

*e) Effect op het cognitief functioneren*

Er werden geen ongewenste effecten waargenomen ten aanzien van het cognitief functioneren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Raloxifene wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Ongeveer 60 % van een orale dosis wordt geabsorbeerd. Er is een uitgebreide presystemische glucuronidering. De absolute biologische beschikbaarheid van raloxifene is 2 %. De benodigde tijd tot de gemiddelde piekplasmaspiegel en de biologische beschikbaarheid zijn functies van systemische omzetting en de enterohepatische kringloop van raloxifene en haar glucuronide-metabolieten.

### Distributie

Raloxifene wordt uitgebreid gedistribueerd in het lichaam. Het verdelingsvolume is dosis-onafhankelijk. Raloxifene wordt sterk gebonden aan de plasma-eiwitten (98 - 99 %)

### Biotransformatie

Raloxifene ondergaat uitgebreid first-pass metabolisme tot de glucuronide-conjugaten: raloxifene-4'-glucuronide, raloxifene-6-glucuronide, en raloxifene-6, 4'-diglucuronide. Er werden geen andere metabolieten gedetecteerd. Raloxifene maakt voor minder dan 1 % deel uit de gecombineerde concentraties raloxifene en glucuronide-metabolieten. Raloxifene-spiegels worden gehandhaafd door een enterohepatische kringloop, resulterend in een plasma halfwaardetijd van 27,7 uur.

Resultaten van eenmalige orale doses raloxifene voorspellen een farmacokinetiek van meervoudige doses. Toenemende doses raloxifene resulteren in een iets minder dan recht-evenredige toename in de oppervlakte onder de plasma-tijd-concentratie curve (AUC).

## Eliminatie

Het merendeel van een dosis raloxifene en glucuronide-metabolieten wordt binnen 5 dagen uitgescheiden, en hoofdzakelijk teruggevonden in de faeces, met minder dan 6 % uitgescheiden in de urine.

## Speciale populaties

Nierinsufficiëntie - Minder dan 6 % van de totale dosis wordt uitgescheiden in de urine. In een populatie-farmacokinetiekstudie leidde een 47 % afname van het schrale lichaamsgewicht aangepaste creatinineklaring tot een 17 % afname van raloxifene-klaring en een 15 % afname in de klaring van raloxifene-conjugaten.

Leverinsufficiëntie - De farmacokinetiek van een eenmalige dosis raloxifene in patiënten met cirrose en een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) is vergeleken met die in gezonde personen. De plasmaspiegels van raloxifene waren ongeveer 2,5 maal hoger dan bij controlepersonen, en correleerden met de bilirubineconcentraties.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten, werd een toename gezien van ovariumtumoren van granulosa/theca oorsprong bij de vrouwtjes in de hoge-dosis groep (279 mg/kg/dag). De systemische blootstelling (AUC) aan raloxifene in deze groep was ongeveer 400 maal die van postmenopauzale vrouwen, die een dosering van 60 mg toegediend kregen. In een carcinogeniteitsstudie van 21 maanden bij muizen was er een toegenomen incidentie van testiculaire interstitiële celtumoren en prostaatadenomen en adenomacarcinomen bij de mannetjes die 41 of 210 mg/kg ontvingen, en prostaat-leiomyoblastoom bij mannetjes die 210 mg/kg ontvingen. Bij vrouwtjes muizen die 9 tot 242 mg/kg (0,3 tot 32 maal de AUC bij mensen) ontvingen, was de incidentie van ovariumtumoren, inclusief benigne en maligne tumoren van granulosa/theca oorsprong en benigne tumoren van epitheelcel oorsprong verhoogd. De vrouwtjesknaagdieren in deze studies werden behandeld tijdens hun reproductieve levensfase, waarin hun ovaria functioneerden, en zeer gevoelig waren voor hormonale stimulering. In tegenstelling tot de zeer gevoelige ovaria in dit knaagdiermodel, zijn de humane ovaria na de menopauze betrekkelijk ongevoelig voor reproductieve hormonale stimulering.

Raloxifene was in geen enkele test van de uitgebreide reeks testsystemen genotoxisch.

De geobserveerde reproductieve- en ontwikkelingseffecten in dieren komen overeen met het bekende farmacologische profiel van raloxifene. Bij doseringen van 0,1 tot 10 mg/kg/dag bij vrouwtjesratten verstoorde raloxifene tijdens de behandeling de oestrische cycli van vrouwtjesratten, maar vertraagde na stopzetting van de behandeling fertiele paringen niet, en verminderde de worpgrootte slechts marginaal, verlengde de duur van de dracht, en veranderde de chronologie van de neonatale ontwikkeling. Wanneer het gegeven wordt tijdens de pre-innestelingsfase vertraagde en verstoorde raloxifene de innesteling van het embryo, leidend tot een verlengde dracht, en afgenomen worpgrootte, maar de ontwikkeling van geboorte tot verspening werd niet beïnvloed. Teratogeniteitsstudies zijn uitgevoerd bij konijnen en ratten. Bij konijnen werden miskramen en een geringe mate van ventriculaire septumdefecten ( $\geq 0,1$  mg/kg) en hydrocefalie ( $\geq 10$  mg/kg) gezien. Bij ratten trad retardatie van de foetale ontwikkeling op, zwevende ribben en niercavities ( $\geq 1$  mg/kg).

Raloxifene is een krachtig anti-oestrogeen in de uterus van de rat en voorkwam groei van oestrogeen-afhankelijke mammatumoren bij ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Povidon  
Polysorbaat 80  
Lactose (watervrij)  
Lactose-monohydraat  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat

#### Tablet-coating:

Titaandioxide (E171)  
Polysorbaat 80  
Hypromellose  
Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Evista-tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC -blisterverpakkingen of in HDPE-flessen. Blisterverpakkingen bevatten 14, 28 of 84 tabletten. Flessen bevatten 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Frankrijk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 1998

Datum van laatste hernieuwing: 8 augustus 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

DD maand JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

- Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD:**

**FLES ETIKET, FLES VERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVISTA 60 mg filmomhulde tabletten  
raloxifenehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose

Zie de bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/073/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Evista

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVISTA 60 mg filmomhulde tabletten  
raloxifenehydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Iedere filmomhulde tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose

Zie de bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUBSTIPHARM  
24 rue Erlanger  
75016 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/073/001 14 filmomhulde tabletten  
EU/1/98/073/002 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/98/073/003 84 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Evista

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER (ALLE BLISTERVERPAKKINGEN)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVISTA 60 mg filmomhulde tabletten  
raloxifenehydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SUBSTIPHARM

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP {MM/JJJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Evista 60 mg filmomhulde tabletten** raloxifenehydrochloride

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Evista bevat de werkzame stof raloxifenehydrochloride.

Evista wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij vrouwen na de overgang en ter voorkoming van osteoporose. Evista verlaagt het risico van wervelbreuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Het is niet aangetoond dat Evista het risico van heupfracturen verlaagt.

Hoe werkt dit middel?

Evista behoort tot een groep van niet-hormonale geneesmiddelen genaamd selectieve oestrogenreceptormodulators (SERM's). Wanneer een vrouw de overgang (= menopauze) bereikt, gaat de hoeveelheid van het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen omlaag. Evista bootst sommige van de nuttige effecten van oestrogeen na de overgang na.

Osteoporose is een ziekte die uw botten dun en breekbaar maakt - deze aandoening komt met name voor bij vrouwen na de overgang. Hoewel er in het begin geen klachten hoeven te zijn, vergroot osteoporose de kans op botbreuken, met name in uw wervelkolom, heupen en polsen, en kan het rugpijn, verlies van lichaamslengte en een kromme rug veroorzaken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U wordt behandeld of u bent behandeld geweest voor bloedstolsels in de benen (diepveneuze trombose), in de longen (longembolie) of in de ogen (trombose in de ader van het netvlies).
- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

- U kunt nog zwanger worden, in welk geval Evista schade kan toebrengen aan uw ongeboren kind.
- U heeft een leverziekte (bijvoorbeeld levercirrose, een lichte leverfunctiestoornis of geelzucht).
- U heeft ernstige nierfunctieproblemen.
- U heeft onverklaarde vaginale bloedingen. Dit moet door uw arts onderzocht worden (zie volgende paragraaf).
- U heeft baarmoederkanker. Er is namelijk onvoldoende ervaring in het gebruik van Evista bij vrouwen met deze ziekte.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u immobiel bent voor enige tijd, zoals het aan een rolstoel gebonden zijn, noodzakelijke ziekenhuisopname, of in bed moeten blijven terwijl u herstelt van een operatie, of een onverwachte ziekte, aangezien u daardoor een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels heeft (diepveneuze trombose, longembolie, of trombose in de ader van het netvlies).
- Indien u een CVA (bijvoorbeeld beroerte) heeft gehad, of indien uw arts u verteld heeft dat u een hoog risico heeft om er één te krijgen.
- Als u een leverziekte heeft.
- Als u borstkanker heeft, omdat er onvoldoende ervaring is met het gebruik van Evista bij vrouwen met deze ziekte.
- Als u orale oestrogeentherapie krijgt.

Het is onwaarschijnlijk dat Evista vaginale bloedingen kan veroorzaken. Elke vaginale bloeding gedurende de behandeling met Evista is dus onverwacht. U dient dit door uw dokter te laten onderzoeken.

Evista heeft geen invloed op postmenopauzale symptomen zoals opvliegingen.

Evista verlaagt het totale cholesterol en LDL (“slechte”) cholesterol. Het verandert de triglyceriden of HDL (“goede”) cholesterol in het algemeen niet. Als u echter in het verleden oestrogenen hebt gebruikt en extreme verhogingen van triglyceriden hebt gehad, dient u dit met uw arts te bespreken voordat u Evista gaat gebruiken.

### **Evista bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u lactose, een bepaald soort suiker, niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Evista nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst nog andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Indien u digitalisgeneesmiddelen gebruikt voor uw hart of antistollingsmiddelen zoals warfarine om uw bloed te verdunnen, kan het nodig zijn dat uw dokter uw dosering voor deze geneesmiddelen aanpast.

Vertel uw arts wanneer u cholestyramine gebruikt, dat voornamelijk wordt gebruikt als lipiden-verlagend geneesmiddel, omdat de kans bestaat dat Evista dan minder goed werkt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Evista is alleen voor gebruik door vrouwen na de overgang en dient niet genomen te worden door vrouwen die nog steeds een baby zouden kunnen krijgen. Evista zou uw ongeboren kind kunnen schaden.

Evista mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, omdat het in de moedermelk kan worden uitgescheiden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Evista heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosering is 1 tablet per dag. Het maakt niet uit op welk moment van de dag u uw tablet inneemt, maar het innemen iedere dag op hetzelfde tijdstip helpt u de tablet niet te vergeten. U kunt het innemen met of zonder voedsel.

De tabletten zijn voor orale toediening.

Slik de tablet in zijn geheel in. Als u dat wenst kunt u er een glas water bij drinken. U mag de tablet niet breken of verpulveren voordat u deze inneemt. Een gebroken of verpulverde tablet kan slecht smaken en de kans bestaat dat u een onjuiste dosis inneemt.

Uw dokter zal u vertellen hoe lang u dient door te gaan Evista te gebruiken. De dokter kan ook adviseren om calciumsuppletie en vitamine D suppletie te gebruiken.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Vertel dit dan aan uw arts of apotheker. Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, kan het zijn dat u beenkrampen en duizeligheid ontwikkelt.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem een tablet in zodra u zich dit herinnert en neem de volgende tabletten zoals u dit normaal zou doen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem eerst contact op met uw arts.

Het is belangrijk dat u Evista blijft innemen zolang uw arts u dit middel heeft voorgeschreven. Evista kan uw osteoporose enkel behandelen of voorkomen als u de tabletten blijft innemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meerderheid aan bijwerkingen die gezien zijn met Evista zijn mild geweest.

De meest voorkomende bijwerkingen (die optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- Opvliegingen (vaatverwijding)
- Griepachtige verschijnselen
- Maag-darmsymptomen zoals misselijkheid, braken, buikpijn en maagbezwaren
- Verhoogde bloeddruk

Vaak voorkomende bijwerkingen (die optreden bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers) zijn:

- Hoofdpijn, waaronder migraine
- Beenkrampen
- Gezwollen handen, voeten en benen (perifere vochtophoping)
- Galstenen.
- Huiduitslag
- Milde symptomen van de borsten zoals pijn aan de borsten, vergrote borsten en gevoelige borsten.

Soms optredende bijwerkingen (die optreden bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers) zijn:

- Verhoogd risico op bloedstolsels in de benen (diepveneuze trombose)
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de longen (longembolie)
- Verhoogd risico op bloedstolsels in de ogen (trombose in de ader van het oognetvlies)
- Rode en pijnlijke huid rond de ader (oppervlakkige ontsteking van de ader)
- Bloedstolsel in een slagader; dat kan bijvoorbeeld leiden tot een beroerte, inclusief een verhoogd risico op het sterven aan een beroerte
- Afname van het aantal bloedplaatjes

In zeldzame gevallen kunnen bloedspiegels van leverenzymen worden verhoogd gedurende de behandeling met Evista.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan .

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is raloxifenehydrochloride. Elke tablet bevat 60 mg raloxifenehydrochloride, overeenkomend met 56 mg raloxifene.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: Povidon, polysorbaat 80, watervrij lactose, lactose-monohydraat, crospovidon, magnesiumstearaat.  
Tabletcoating: Titaandioxide (E171), hypromellose, macrogol 400.

### **Hoe ziet Evista eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Evista-tabletten zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten. Ze zijn verpakt in strips of in plastic flacons. De stripverpakkingen bevatten 14, 28 of 84 tabletten. De flacons bevatten 100 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsoorten in ieder land in de handel worden gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Frankrijk.

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in maand JJJJ**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).