

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evista 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg wolnej zasady raloksyfenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera laktozę (149,40 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki o eliptycznym kształcie i białej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Evista jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie po menopauzie. Wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow, nie wykazano natomiast zmniejszenia częstości występowania złamań szyjki kości udowej.

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu u kobiet w okresie po menopauzie produktu Evista, jak również innych rodzajów terapii, włącznie z podawaniem estrogenów, należy wziąć pod uwagę objawy pomenopauzalne, wpływ produktu na macicę i sutek oraz rozważyć ryzyko i korzyści związane z oddziaływaniem produktu na układ sercowo-naczyniowy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka na dobę, przyjmowana doustnie o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Ze względu na charakter procesu chorobowego, produkt Evista jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Małą zawartość wapnia i witaminy D w diecie należy uzupełniać, podając preparaty zawierające wapń i witaminę D.

Osoby w podeszłym wieku:

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie należy stosować produktu Evista u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt Evista u pacjentek z umiarkowanymi i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie należy stosować produktu Evista u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież:

Produktu Evista nie należy stosować u dzieci bez względu na wiek. Evista nie ma zastosowania terapeutycznego u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Występująca obecnie lub w przeszłości choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył siatkówki.

Zaburzenia czynności wątroby, w tym cholestaza.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej przyczynie.

Produktu Evista nie należy stosować u pacjentek z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi raka endometrium, ponieważ bezpieczeństwo stosowania w tej grupie pacjentek nie zostało odpowiednio przebadane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie raloksyfenu zwiększa ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowych w układzie żylnym, w podobnym stopniu do zgłaszanego ryzyka, związanego ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej. U pacjentek z czynnikami ryzyka wystąpienia zmian zakrzepowych w układzie żylnym, niezależnie od etiologii, należy zawsze rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. W każdym przypadku wystąpienia choroby lub stanu wymagającego długotrwałego unieruchomienia należy przerwać stosowanie produktu Evista. Przerwanie stosowania produktu Evista powinno nastąpić najszybciej jak jest to możliwe w przypadku choroby powodującej unieruchomienie lub na 3 dni przed planowanym unieruchomieniem. Nie należy ponownie rozpoczynać podawania produktu, dopóki przyczyna unieruchomienia nie ustąpi, a pacjentka nie będzie w pełni sprawna.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie z udokumentowaną chorobą wieńcową lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych, stosowanie raloksyfenu, w porównaniu z placebo, nie wpływało na częstość występowania zawału mięśnia sercowego, ostrych zespołów wieńcowych wymagających hospitalizacji, umieralność ogólną, w tym umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, lub częstość występowania udaru. Stwierdzono jednak zwiększoną liczbę zgonów na skutek udaru wśród kobiet przyjmujących raloksyfen. Częstość występowania zgonów wskutek udaru mózgu wynosiła 2,2 na 1000 kobiet rocznie w grupie stosującej raloksyfen w porównaniu do 1,5 na 1000 kobiet rocznie w grupie placebo (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć to, zalecając przyjmowanie raloksyfenu u kobiet po menopauzie z udarem w wywiadzie lub innymi istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia udaru, takimi jak przemijające ataki niedokrwienne lub migotanie przedsionków.

Nie obserwowano rozrostu błony śluzowej macicy. Podczas stosowania produktu Evista każde krwawienie z dróg rodnych jest nieoczekiwane i wymaga dokładnego zbadania przez specjalistę. Dwie najczęściej rozpoznawane przyczyny krwawień z dróg rodnych podczas stosowania raloksyfenu, to zanik endometrium oraz łagodne polipy endometrium. Łagodne polipy endometrium stwierdzono u 0,9% kobiet po menopauzie, które przez 4 lata otrzymywały raloksyfen w porównaniu z 0,3% - kobiet otrzymujących placebo.

Raloksyfen jest metabolizowany głównie w wątrobie. Po podaniu pojedynczej dawki raloksyfenu pacjentkom z marskością wątroby i łagodną niewydolnością wątroby (stopień A w klasyfikacji Child-Pugh), stężenie raloksyfenu w osoczu było 2,5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej i było skorelowane z całkowitym stężeniem bilirubiny. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Evista u pacjentek z niewydolnością wątroby. Należy ściśle kontrolować stężenia w surowicy bilirubiny, gammaglutamylotransferazy, fosfatazy zasadowej, AlAT i AspAT, jeżeli zaobserwowano zwiększenie ich stężenia podczas stosowania raloksyfenu.

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentek, u których wstąpiła hipertrójglicydemia ($>5,6$ mmol/l) po doustnym leczeniu estrogenami, stosowanie raloksyfenu może spowodować znaczne zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy krwi. Podczas stosowania raloksyfenu u tych pacjentek należy kontrolować stężenie trójglicerydów w surowicy krwi.

Nie przebadano dokładnie bezpieczeństwa stosowania produktu Evista u pacjentek z rakiem sutka. Brak jest danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Evista i preparatów stosowanych w leczeniu wczesnych i zaawansowanych postaci raka sutka. Dlatego produkt Evista powinien być stosowany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie, dopiero po zakończeniu leczenia raka sutka, w tym po zakończeniu terapii wspomagającej.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania raloksyfenu i estrogenów podawanych ogólnie ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania takiego połączenia.

Evista nie zmniejsza objawów naczynioruchowych (uderzeń gorąca) ani innych objawów klimakterium związanych z niedoborem estrogenów.

Evista zawiera laktozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny zażywać tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie leków zobojętniających, zawierających węglan wapnia, wodorotlenek glinu lub wodorotlenek magnezu nie wpływa na działanie raloksyfenu na organizm.

Jednoczesne stosowanie raloksyfenu i warfaryny nie zmienia farmakokinetyki tych związków, obserwowano jednak umiarkowane skrócenie czasu protrombinowego. W przypadku jednoczesnego stosowania raloksyfenu i warfaryny lub innych pochodnych kumaryny należy kontrolować czas protrombinowy. Jeżeli produkt Evista został podany pacjentkom przyjmującym uprzednio leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny) wydłużenie czasu protrombinowego może wystąpić dopiero po kilku tygodniach.

Raloksyfen nie wpływa na farmakokinetykę metyloprednizolonu podanego w pojedynczej dawce.

Raloksyfen nie wpływa na wartość pola pod krzywą (AUC) digoksyny w stanie równowagi. Stężenie maksymalne C_{max} digoksyny zwiększyło się o mniej niż 5%.

W badaniach dotyczących leczenia i zapobiegania osteoporozie, określano wpływ jednocześnie stosowanych leków na stężenie raloksyfenu w surowicy krwi. Wśród stosowanych jednocześnie z raloksyfenem leków były: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (tj. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen), doustne antybiotyki, antagoniści receptora H1 lub H2 i benzodiazepiny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu tych leków na stężenie raloksyfenu w osoczu.

W badaniu klinicznym zezwolono na jednoczesne stosowanie dopochwowych preparatów estrogenowych, jeżeli zachodziła konieczność leczenia zmian atroficzných błony śluzowej pochwy. W porównaniu z placebo, nie odnotowano zwiększenia potrzeby stosowania tych preparatów u pacjentek przyjmujących produkt Evista.

W badaniu *in vitro* raloksyfen nie wpływał na wiązanie warfaryny, fenytoiny i tamoksyfenu.

Nie należy stosować raloksyfenu jednocześnie z cholestyraminą oraz innymi żywicami anionowymiennymi, które w znacznym stopniu hamują wchłanianie i krążenie wątrobowo-jelitowe raloksyfenu.

Jednoczesne stosowanie ampicyliny prowadzi do zmniejszenia maksymalnych stężeń raloksyfenu. Ponieważ jednak, całkowita ilość wchłoniętego raloksyfenu, ani szybkość jego eliminacji nie ulegają zmianie, raloksyfen i ampicylina mogą być stosowane jednocześnie.

Raloksyfen w umiarkowanym stopniu zwiększa stężenia globulin wiążących hormony, w tym globulin wiążących hormony płciowe (SHBG), tyroksynę (TBG) i kortykosteroidy (CBG) prowadząc do zwiększenia całkowitych stężeń tych hormonów. Zmiany te nie wpływają na stężenie frakcji wolnej hormonów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Evista jest przeznaczony wyłącznie do stosowania u kobiet po menopauzie.

Nie wolno stosować produktu Evista u kobiet w wieku rozrodczym. Stosowanie raloksyfenu u kobiety w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. W przypadku omyłkowego zażycia raloksyfenu przez kobietę w ciąży lub zajścia w ciążę podczas leczenia raloksyfenem, należy pacjentkę poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy raloksyfen/metabolity raloksyfenu przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego też nie może być zalecane stosowanie raloksyfenu u kobiet karmiących piersią. Evista może wpływać na rozwój dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Raloksyfen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Do najistotniejszych klinicznie działań niepożądanych zgłaszanych u kobiet po menopauzie przyjmujących produkt Evista należały incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym (patrz punkt 4.4), które wystąpiły u mniej niż 1% leczonych pacjentek.

b. Podsumowanie występowania działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane i częstości ich występowania zaobserwowane w badaniach dotyczących leczenia i zapobiegania osteoporozie przeprowadzonych z udziałem ponad 13 000 kobiet po menopauzie oraz działania niepożądane zgłaszane w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Czas leczenia w tych badaniach wynosił od 6 do 60 miesięcy. Większość działań niepożądanych zazwyczaj nie wymagała przerwania leczenia.

Częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu obliczono na podstawie danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo (z łączną liczbą 15 234 pacjentek, 7601 przyjmowały raloksyfen w dawce 60 mg, natomiast 7633 otrzymywały placebo) z udziałem kobiet po menopauzie chorych na osteoporozę lub rozpoznaną chorobę wieńcową, albo ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, bez porównania z częstościami występowania działań niepożądanych w grupach otrzymujących placebo.

W badaniach, w których stosowano produkt Evista w celu zapobiegania osteoporozie, konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 10,7% pacjentek z grupy 581 kobiet przyjmujących produkt Evista oraz u 11,1% z 584 kobiet przyjmujących placebo. W grupie stosującej produkt Evista w celu leczenia osteoporozы konieczność przerwania terapii z powodu wystąpienia objawów niepożądanych wystąpiła u 12,8% z 2557 pacjentek stosujących produkt Evista i u 11,1% z 2576 pacjentek przyjmujących placebo.

W tabeli poniżej zostały podane działania niepożądane związane ze stosowaniem raloksyfenu, które wystąpiły podczas badań klinicznych dotyczących osteoporozы. Zastosowano następującą klasyfikację działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Niezbyt często:</i> trombocytopenia ^a
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często:</i> bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy ^a <i>Niezbyt często:</i> udar mózgu zakończony zgonem
Zaburzenia naczyniowe <i>Bardzo często:</i> rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca) <i>Niezbyt często:</i> incydenty zakrzepowo-zatorowe w obrębie układu żylnego, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył siatkówki, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych reakcje zakrzepowo-zatorowe w układzie tętniczym ^a
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często:</i> objawy żołądkowo-jelitowe ^a , takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Często:</i> wysypka ^a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Często:</i> kurcze mięśni kończyn dolnych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Często:</i> łagodne dolegliwości w obrębie piersi ^a , takie jak ból, powiększenie i tkliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Bardzo często:</i> objawy grypopodobne <i>Często:</i> obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często:</i> zwiększone ciśnienie tętnicze krwi ^a

^a Określenie(a) uwzględnione na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

W porównaniu z grupą placebo częstość występowania epizodów rozszerzenia naczyń (uderzeń gorąca) była umiarkowanie większa w grupie pacjentek przyjmujących produkt Evista (w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie, od 2 do 8 lat po menopauzie: odpowiednio u 24,3% kobiet leczonych raloksyfenem i u 18,2% przyjmujących placebo; w badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, średnia wieku 66 lat, odpowiednio u 10,6% kobiet przyjmujących produkt Evista i u 7,1% po zastosowaniu placebo). Te działania niepożądane występowały najczęściej podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia i rzadko pojawiały się po raz pierwszy po tym czasie.

W badaniu, w którym wzięło udział 10 101 kobiet po menopauzie z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych (RUTH), częstość występowania rozszerzenia naczyń (uderzeń gorąca) wynosiła 7,8% w grupie otrzymującej raloksyfen i 4,7% w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania raloksyfenu w osteoporozie incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym, w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i zakrzepica żył siatkówki, występowały z częstością około 0,8% (3,22 przypadki na 1000 pacjento-lat). Względne ryzyko u pacjentek stosujących produkt Evista w porównaniu z grupą placebo wynosiło 1,60 (przedział ufności 0,95; 2,71). Ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych było największe w pierwszych czterech miesiącach leczenia. Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych występowało z częstością mniejszą niż 1%.

W badaniu RUTH, incydenty zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym występowały z częstością około 2,0% lub 3,88 przypadków na 1000 pacjento-lat w grupie stosującej raloksyfen i 1,4% lub 2,70 przypadków na 1000 pacjento-lat w grupie otrzymującej placebo. W badaniu RUTH, wskaźnik ryzyka (HR) dla wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym wynosił 1,44 (1,06-1,95). Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych występowało z częstością 1% w grupie otrzymującej raloksyfen i 0,6% w grupie placebo.

W badaniu RUTH raloksyfen nie wpływał na częstość występowania udaru mózgu w porównaniu z placebo. Stwierdzono jednak zwiększoną liczbę zgonów na skutek udaru wśród kobiet przyjmujących raloksyfen. Częstość występowania zgonów wskutek udaru mózgu wynosiła 2,2 na 1000 kobiet rocznie w grupie stosującej raloksyfen w porównaniu do 1,5 na 1000 kobiet rocznie w grupie placebo (patrz punkt 4.4). Podczas okresu obserwacji trwającego średnio 5,6 roku 59 (1,2%) kobiet przyjmujących raloksyfen zmarło wskutek udaru w porównaniu z 39 (0,8%) kobietami otrzymującymi placebo.

Innymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były kurcze mięśni kończyn dolnych (w badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie – u 5,5% kobiet w grupie otrzymującej produkt Evista, i u 1,9% kobiet w grupie otrzymującej placebo; w badaniu obejmującym leczenie osteoporozy u 9,2% w grupie otrzymującej produkt Evista i 6,0% w grupie otrzymującej placebo). W badaniu RUTH kurcze mięśni kończyn dolnych obserwowano u 12,1% pacjentek otrzymujących raloksyfen i u 8,3% pacjentek w grupie otrzymującej placebo.

Objawy grypopodobne obserwowano u 16,2% pacjentek przyjmujących produkt Evista i 14,0% kobiet stosujących placebo.

Kolejną różnicą, choć nieznamienne statystycznie ($p > 0,05$), jednak wykazującą wyraźną zależność od dawki, było występowanie obrzęków obwodowych. W badaniu dotyczącym zapobiegania osteoporozie obrzęki obwodowe wystąpiły u 3,1% kobiet przyjmujących produkt Evista i u 1,9% w grupie placebo; w badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy u 7,1% kobiet w grupie otrzymującej produkt Evista i 6,1% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu RUTH, obrzęki obwodowe wystąpiły u 14,1% pacjentek otrzymujących raloksyfen oraz u 11,7% pacjentek otrzymujących placebo, i były istotne statystycznie.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania raloksyfenu w osteoporozie, zgłaszano nieznaczne zmniejszenie (6-10%) liczby płytek krwi w czasie leczenia raloksyfenem.

Zgłaszano rzadkie przypadki umiarkowanego zwiększenia aktywności enzymów AspAT i (lub) AlAT, gdzie związek przyczynowy ze stosowaniem raloksyfenu nie może być wykluczony. Z podobną częstością występowało zwiększenie aktywności tych enzymów wśród pacjentek przyjmujących placebo.

W badaniu (RUTH), w którym brały udział kobiety po menopauzie z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych, kamica żółciowa była dodatkowym objawem niepożądanym występującym u 3,3% pacjentek leczonych raloksyfenem i u 2,6% pacjentek otrzymujących placebo. Częstość wykonywania zabiegów usunięcia pęcherzyka żółciowego w grupie otrzymującej raloksyfen (2,3%) nie różniła się znacząco w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,0%).

W niektórych badaniach klinicznych porównywano reakcje w grupie otrzymującej produkt Evista (n = 317) i w grupach otrzymujących złożoną hormonalną terapię zastępczą ciągłą (n = 110) lub cykliczną (n = 205). Częstość dolegliwości ze strony piersi oraz krwawień z dróg rodnych w grupie otrzymującej raloksyfen była znamiennejnie mniejsza niż u kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W niektórych badaniach klinicznych dawki dobowe wynosiły do 600 mg przyjmowane przez 8 tygodni oraz 120 mg przez 3 lata. Podczas badań klinicznych nie zgłoszono przypadków przedawkowania raloksyfenu.

U dorosłych pacjentów, którzy jednorazowo przyjęli dawkę większą niż 120 mg zgłaszano kurcze nóg i zawroty głowy.

Maksymalna dawka leku podana w wyniku przypadkowego przedawkowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat wynosiła 180 mg. Objawami przypadkowego przedawkowania u dzieci są: ataksja, zawroty głowy, wymioty, wysypka, biegunka, drżenie, zaczerwienienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Największa dawka przyjęta na skutek przedawkowania wynosiła 1,5 g. Nie zgłoszono zgonów z powodu przedawkowania.

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku zatrucia chlorowodorkiem raloksyfenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywny modulator receptora estrogenowego, kod ATC: G03XC01.

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Jako selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM), raloksyfen wykazuje selektywne działanie agonistyczne lub antagonistyczne w stosunku do tkanek wrażliwych na estrogeny. Jako agonista działa na kości i częściowo na metabolizm cholesterolu (zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu). Natomiast nie wykazuje działania agonistycznego na podwzgórze, macicę ani tkanki sutka.

Biologiczna aktywność raloksyfenu, podobnie jak estrogenów, jest zależna od wiązania, z dużym powinowactwem, z receptorami estrogenowymi i regulacji ekspresji genu. Wiązanie to wywołuje zróżnicowaną ekspresję regulowanych wielorako przez estrogeny genów w różnych tkankach. Badania wykazują, że receptor estrogenowy może regulować ekspresję genu na co najmniej 2 z następujących sposobów: ligandowo-, tkankowo- oraz (lub) genowo-specyficzne.

a) Wpływ na tkankę kostną

Zmniejszenie wydzielania estrogenów występujące po menopauzie prowadzi do znacznego nasilenia resorpcji kości, utraty masy kostnej i ryzyka wystąpienia złamań. Utrata tkanki kostnej jest szczególnie szybka w ciągu pierwszych 10 lat po menopauzie, gdy kompensacyjne nasilenie tworzenia kości nie wystarcza dla uzupełnienia strat będących skutkiem resorpcji. Innymi czynnikami ryzyka, mogącymi prowadzić do rozwoju osteoporozy są: wczesna menopauza, osteopenia (zmniejszenie masy kostnej o co najmniej 1 odchylenie standardowe poniżej szczytowej masy kostnej), drobna budowa ciała, przynależność do rasy kaukaskiej lub azjatyckiej, osteoporoza w wywiadzie rodzinnym. Terapia zastępcza zazwyczaj hamuje nadmierną resorpcję tkanki kostnej. U kobiet po menopauzie, z osteoporozą, Evista redukuje ilość złamań kręgow, pomaga zachować masę kostną i zwiększa mineralną gęstość kości (BMD).

Biorąc pod uwagę duże ryzyko wystąpienia złamań kości w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie, profilaktyczne stosowanie produktu Evista jest wskazane u kobiet, u których w ciągu dziesięciu lat od menopauzy, gęstość mineralna kości (BMD) kręgosłupa zmniejszyła się o 1,0 do 2,5 odchylenia standardowe (SD) w stosunku do średnich wartości w populacji kobiet młodych. Ponadto, produkt Evista jest wskazany w leczeniu osteoporozy lub w potwierdzonej osteoporozie u kobiet, u których gęstość mineralna tkanki kostnej kręgosłupa jest o 2,5 SD mniejsza od średnich wartości w populacji kobiet młodych i (lub) ze złamaniami kręgow, niezależnie od gęstości mineralnej tkanki kostnej.

i) Złamanie. W badaniu 7705 kobiet w okresie po menopauzie, o średniej wieku 66 lat, u których stwierdzono osteoporozę lub osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami, stosowanie produktu Evista przez 3 lata zmniejszyło częstość złamań kręgow odpowiednio o 47% w grupie z osteoporozą (RR 0,53; CI 0,35; 0,79; $p < 0,001$) i o 31% w grupie z osteoporozą i towarzyszącymi złamaniami (RR 0,69; CI 0,56; 0,86; $p < 0,001$). Czterdzieści pięć kobiet, u których stwierdzono osteoporozę i piętnaście, u których stwierdzono osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami wymagało stosowania produktu Evista przez 3 lata, aby zapobiec jednemu lub więcej złamaniom kręgow. Stosowanie produktu Evista przez 4 lata zmniejszało częstość występowania złamań kręgow odpowiednio o 46% (RR 0,54; CI 0,38; 0,75) u kobiet, u których stwierdzono osteoporozę i o 32% (RR 0,68; CI 0,56; 0,83) u kobiet z osteoporozą i towarzyszącymi złamaniami. W 4. roku leczenia, stosowanie produktu Evista zmniejszyło ryzyko nowych złamań kręgow o 39% (RR 0,61; CI 0,43; 0,88).

Nie zaobserwowano wpływu na złamanie pozakręgowe. Od 4. do 8. roku zezwolono pacjentkom na jednoczesne stosowanie bisfosfonianów, kalcytoniny i fluorków, a wszystkie pacjentki w tym badaniu otrzymywały uzupełniająco wapń i witaminę D.

W badaniu RUTH całkowita liczba złamań była oceniana jako drugorzędowy punkt krańcowy.

Produkt Evista w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie częstości złamań kręgow o 35% (wskaźnik ryzyka HR 0,65; CI 0,47; 0,89). Różnice w początkowych wartościach mineralnej gęstości kości (BMD) oraz złamaniach kręgow mogły mieć wpływ na te wyniki. W grupach leczonych kobiet

nie stwierdzono różnicy w częstości występowania nowych złamań pozakręgowych. W czasie trwania badania zezwolono na jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na kości.

ii) Gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD). Skuteczność produktu Evista stosowanego raz na dobę u kobiet w okresie pomenopauzalnym, poniżej 60 lat, po histerektomii lub niepoddanych temu zabiegowi, określano po dwuletnim leczeniu. Kobiety były od 2 do 8 lat po menopauzie. W trzech badaniach brało udział 1764 kobiet po menopauzie, którym podawano produkt Evista i wapń, lub placebo i wapń. W jednym badaniu brały udział kobiety po histerektomii. Produkt Evista, w porównaniu z placebo, powodował istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej szyjki kości udowej i kręgosłupa oraz zwiększenie całkowitej masy mineralnej organizmu. Gęstość mineralna tkanki kostnej zwiększyła się o 2% w porównaniu z placebo. Podobne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej było widoczne w pozostałych grupach leczonych kobiet, które otrzymywały produkt Evista w okresie do 7 lat. W badaniu oceniającym wpływ produktu na zapobieganie osteoporozie, odsetek kobiet, u których w czasie leczenia raloksyfenem wystąpiło zmniejszenie lub zwiększenie gęstości mineralnej kości, był następujący: dla kręgosłupa – 37% zmniejszenie i 63% zwiększenie; dla szyjki kości udowej – 29% zmniejszenie i 71% zwiększenie.

iii) Kinetyka wapnia. Produkt Evista i estrogeny wpływają podobnie na przebudowę tkanki kostnej i metabolizm wapnia. Produkt Evista hamował resorpcję kości i prowadził do dodatniego bilansu wapnia (przewaga przyswajania wapnia nad wydalaniem o około 60 mg na dobę), głównie na drodze zmniejszenia wydalania wapnia z moczem.

iv) Badanie histologiczne (jakość tkanki kostnej). W badaniu porównawczym tkanka kostna, pobrana zarówno od pacjentek przyjmujących produkt Evista jak i otrzymujących zastępczą terapię hormonalną była histologicznie prawidłowa, bez zaburzeń mineralizacji, zaburzeń struktury tkanki kostnej i zwłóknienia szpiku.

Raloksyfen hamuje resorpcję tkanki kostnej; ten wpływ na tkankę kostną wyraża się głównie zmniejszeniem stężenia markerów obrotu kostnego w surowicy i w moczu, zmniejszeniem resorpcji tkanki kostnej stwierdzonym w oparciu o badania kinetyczne z użyciem radioaktywnego wapnia, zwiększeniem gęstości mineralnej kości i zmniejszeniem częstości złamań.

b) Wpływ na metabolizm lipidów i układ sercowo-naczyniowy

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Evista w dawce 60 mg na dobę istotnie zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (od 3 do 6%) oraz frakcji LDL cholesterolu (od 4 do 10%). Zmniejszenie stężenia cholesterolu było największe u kobiet, u których początkowe stężenie cholesterolu było największe. Stężenia frakcji HDL cholesterolu i trójglicerydów nie zmieniły się istotnie. Po trzech latach stosowania produktu Evista stężenie fibrynogenu zmniejszyło się o 6,71%. W badaniu mającym na celu ocenę leczenia osteoporozy, znacząco mniej kobiet stosujących produkt Evista wymagało zastosowania preparatów zmniejszających stężenie lipidów, w porównaniu z placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia osteoporozy, stosowanie produktu Evista przez 8 lat nie wpływało w znaczący sposób na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Podobnie, w badaniu RUTH stosowanie raloksyfenu, w porównaniu z placebo, nie wpływało na częstość występowania zawału mięśnia sercowego, ostrych zespołów wieńcowych wymagających hospitalizacji, częstość występowania udaru, śmiertelność ogólną, w tym śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (zwiększenie ryzyka zgonu wskutek udaru, patrz punkt 4.4).

Potencjalne ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych w czasie leczenia raloksyfenem wynosiło 1,60 (CI 0,95; 2,71) w porównaniu z placebo i 1,0 (CI 0,3; 6,2) w porównaniu z estrogenami lub hormonalną terapią zastępczą. Ryzyko wystąpienia zmian zakrzepowo-zatorowych było największe w pierwszych czterech miesiącach leczenia.

c) *Wpływ na endometrium i dno miednicy*

W badaniach klinicznych u kobiet w okresie pomenopauzalnym produkt Evista nie stymulował wzrostu endometrium. W porównaniu z placebo, raloksyfen nie powodował plamień, krwawień i przerostu endometrium. We wszystkich grupach, stosujących różne dawki raloksyfenu, wykonano około 3000 przezpochwowych badań USG u 831 kobiet. U pacjentek otrzymujących raloksyfen grubość endometrium była identyczna jak u kobiet w grupie placebo. Po trzech latach leczenia u 1,9% z 211 kobiet leczonych raloksyfenem w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z 1,8% z 219 kobiet otrzymujących placebo, zaobserwowano zwiększenie grubości endometrium o co najmniej 5 mm, co zostało potwierdzone w przezpochwowym badaniu USG. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania krwawień z dróg rodnych w obu grupach pacjentek.

Biopsje endometrium wykonane po sześciu miesiącach stosowania produktu Evista w dawce 60 mg na dobę, wykazały nie proliferujące endometrium u wszystkich pacjentek. Ponadto, u kobiet, którym podawano produkt Evista w dawce 2,5-krotnie większej niż zalecana dawka dobową nie stwierdzono przerostu endometrium ani zwiększenia objętości macicy.

W czteroletnim badaniu, dotyczącym leczenia osteoporozy w podgrupie 1 644 pacjentek, grubość endometrium była badana raz w roku. Po czterech latach leczenia pomiary grubości endometrium u kobiet przyjmujących produkt Evista nie różniły się od wartości początkowych. Nie odnotowano różnic w częstości występowania krwawień (plamień) lub wydzieliny z dróg rodnych w grupie kobiet stosujących produkt Evista i w grupie kobiet przyjmujących placebo. Mniej kobiet stosujących produkt Evista w porównaniu z grupą, u której stosowano placebo, wymagało interwencji chirurgicznej związanej z wypadaniem macicy. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania raloksyfenu po trzyletnim okresie leczenia wskazują, że stosowanie raloksyfenu nie powoduje zwiótnienia mięśni dna miednicy i zwiększenia częstości operacji chirurgicznych dna miednicy.

Raloksyfen nie zwiększał ryzyka występowania raka jajnika ani endometrium po czteroletnim okresie stosowania. Odnotowano występowanie łagodnych polipów endometrium u 0,9% kobiet w okresie po menopauzie, leczonych przez 4 lata raloksyfenem, w porównaniu z 0,3% kobiet otrzymujących placebo.

d) *Wpływ na sutek*

Evista nie pobudza tkanki sutka. We wszystkich kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo, częstość i nasilenie objawów ze strony sutka (obrzemiecie, tkliwość, ból) w grupie otrzymującej produkt Evista i w grupie placebo była identyczna.

Podczas czteroletniego badania, dotyczącego leczenia osteoporozy (7705 pacjentek), stosowanie produktu Evista w porównaniu z placebo zmniejszało ryzyko wystąpienia raka sutka o 62% (RR 0,38; CI 0,21; 0,69), ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka sutka o 71% (RR 0,29; CI 0,13; 0,58) i ryzyko inwazyjnego raka sutka estrogenozależnego (ER+) o 79% (RR 0,21; CI 0,07; 0,50). Evista nie wywiera wpływu na ryzyko wystąpienia raka sutka estrogenoniezależnego. Obserwacje te potwierdzają, że raloksyfen nie wykazuje wewnętrznej agonistycznej aktywności estrogenowej wobec tkanki sutka.

e) *Wpływ na funkcje poznawcze*

Nie odnotowano działań niepożądanych mających wpływ na funkcje poznawcze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Raloksyfen jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Wchłonięciu ulega około 60% podanej doustnie dawki. Raloksyfen w znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia na skutek nasilonego sprzęgania z kwasem glukuronowym. Bezwzględna dostępność biologiczna raloksyfenu wynosi 2%. Czas wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy oraz dostępność biologiczna są zależne od przemian oraz krążenia wątrobowo-jelitowego raloksyfenu i jego glukuronianów.

Dystrybucja

Raloksyfen ulega szerokiej dystrybucji w organizmie. Objętość dystrybucji nie zależy od dawki. Raloksyfen jest w dużym stopniu wiązany z białkami osocza (98-99%).

Metabolizm

Raloksyfen w znacznym stopniu ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym w procesie pierwszego przejścia, tworząc 4'-glukuronian, 6-glukuronian, i 6,4'-dwuglukuronian raloksyfenu. Żadne inne metabolity nie zostały wykryte. W łącznym stężeniu raloksyfenu i jego glukuronianów we krwi, związek macierzysty stanowi zaledwie 1%. Stężenie raloksyfenu utrzymuje się dzięki krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Okres półtrwania raloksyfenu w osoczu wynosi 27,7 h.

Farmakokinetykę raloksyfenu po wielokrotnym podaniu można przewidzieć na podstawie wyników uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki. Zwiększenie dawek raloksyfenu prowadzi do nieco mniejszego zwiększenia pola pod krzywą (AUC) niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki.

Eliminacja

Większość podanej dawki raloksyfenu i jego glukuronidowe metabolity zostają wydalone w ciągu 5 dni, głównie z kałem. Mniej niż 6% zostaje wydalone z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek – Mniej niż 6% całkowitej dawki raloksyfenu jest wydalone z moczem. W populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, iż zmniejszenie klirensu kreatyniny o 47% w stosunku do beztłuszczowej masy ciała, wiązało się ze zmniejszeniem klirensu raloksyfenu o 17% i zmniejszeniem klirensu sprzężonego raloksyfenu (metabolitów) o 15%.

Niewydolność wątroby - Porównywano farmakokinetykę po podaniu pojedynczej dawki raloksyfenu u pacjentów z marskością wątroby oraz z łagodną niewydolnością wątroby (w klasyfikacji Child-Pugh stopień A) z farmakokinetyką raloksyfenu u osób zdrowych. Stężenia raloksyfenu w osoczu były około 2,5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej i wykazywały korelację ze stężeniem bilirubiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W dwuletnim badaniu karcynogenności raloksyfenu u szczurów, duże dawki raloksyfenu (279 mg/kg/dobę) powodowały zwiększenie częstości występowania nowotworów jajnika wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej/otoczki wewnętrznej. Wartość pola pod krzywą AUC w tej grupie szczurów była około 400-krotnie większa niż u kobiet po menopauzie, leczonych dawką 60 mg/dobę. W badaniu karcynogenności na myszach, trwającym 21 miesięcy, stwierdzano zwiększenie częstości występowania nowotworów wywodzących się z tkanki śródmiąższowej jąder oraz gruczolaków i gruczolakoraków gruczołu krokowego u samców otrzymujących raloksyfen w dawce 41 lub 210 mg/kg, jak również mięśniaków gładkokomórkowych zarodkowych gruczołu krokowego u samców otrzymujących dawkę 210 mg/kg.

U samic dawki od 9 do 242 mg/kg (po których wartość AUC była od 0,3 do 32 razy większa niż u ludzi) powodowały zwiększenie częstości występowania nowotworów jajnika, łącznie z łagodnymi i złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z komórek warstwy ziarnistej/otoczki zewnętrznej oraz łagodnych nowotworów pochodzenia nabłonkowego. W tych badaniach samicom gryzoni podawano raloksyfen w okresie rozrodczym, gdy jajniki były w pełni funkcjonalne i bardzo wrażliwe na stymulację hormonalną. W przeciwieństwie do tego modelu zwierzęcego, ludzki jajnik po menopauzie jest względnie niewrażliwy na stymulację przez hormony płciowe.

W szerokim zestawie testów genetycznych raloksyfen nie wykazywał genotoksyczności. Wpływ raloksyfenu na reprodukcję i rozwój zwierząt jest zgodny z jego znanym profilem farmakologicznym. W dawkach 0,1 do 10 mg/kg/dobę, raloksyfen przerywał cykl płciowy u samic szczurów podczas stosowania, jednak nie opóźniał zapłodnienia po odstawieniu produktu, zaś liczebność miotów była śladowo mniejsza. Raloksyfen przedłużał czas trwania ciąży oraz zmieniał w czasie rozwój noworodka szczura. Raloksyfen podany przed implantacją opóźniał lub uniemożliwiał zagnieżdżenie jaja płodowego, co prowadziło do przedłużenia czasu trwania ciąży lub zmniejszenia liczebności miotów, ale rozwój potomstwa do czasu zaprzestania karmienia nie był zaburzony. Badania teratogenności były prowadzone na królikach i szczurach. U królików obserwowano poronienie i rzadkie występowanie wad przegrody komorowej ($\geq 0,1$ mg/kg) oraz wodogłowie (≥ 10 mg/kg). U szczurów występowały opóźnienie w rozwoju zarodka, faliste żebra i torbielowatość nerek (≥ 1 mg/kg).

Raloksyfen jest u szczura silnym antagonistą estrogenów w tkance macicy i hamuje u szczurów i myszy wzrost nowotworów sutka zależnych od estrogenów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon
Polisorbat 80
Laktoza bezwodna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki:

Dwutlenek tytanu (E171)
Polisorbat 80
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Evista pakowany jest w blistry PCW/PE/PVCD lub butelki HDPE. Pudełko z blistrami zawiera 14, 28 lub 84 tabletki. Butelka zawiera 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 sierpnia 1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 sierpnia 2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

DD miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

- **Produkt leczniczy wydawany na receptę**

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE I OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (TEKTUROWE
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVISTA 60 mg tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg raloksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera między innymi laktozę

Szczegółowe informacje zawarte w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/073/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Evista

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO Z BLISTRAMI ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVISTA 60 mg tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg raloksyfenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę.

Szczegółowe informacje zawarte w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP) {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/073/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/98/073/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/98/073/003 84 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot){numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Evista

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVISTA, 60 mg, tabletki powlekane
chlorowodorek raloksyfenu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SUBSTIPHARM

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot {numer}

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Evista 60 mg tabletki powlekane chlorowodorek raloksyfenu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Evista i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Evista
3. Jak stosować lek Evista
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Evista
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evista i w jakim celu się go stosuje

Evista zawiera substancję czynną chlorowodorek raloksyfenu.

Lek Evista jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Evista zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań kręgow w przebiegu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Nie wykazano jej wpływu na częstość złamań szyjki kości udowej.

Jak działa Evista:

Evista należy do grupy leków niehormonalnych, zwanych selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (ang. SERM - Selective Oestrogen Receptor Modulators). U kobiet w okresie menopauzy zmniejsza się stężenie estrogenów – żeńskich hormonów płciowych. Evista częściowo zastępuje korzystne działanie estrogenów po menopauzie.

Osteoporoza jest chorobą powodującą osłabienie i łamliwość kości. Choroba ta jest szczególnie rozpowszechniona wśród kobiet po menopauzie. Choć początkowo osteoporoza może nie powodować żadnych objawów, to jednak kości, głównie kręgosłupa, udowe i nadgarstka, stają się bardziej podatne na złamania, ponadto osteoporoza może powodować bóle pleców, skrzywienia kręgosłupa oraz zmniejszenie wysokości ciała.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Evista

Kiedy nie stosować leku Evista:

- jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia lub po przebytym leczeniu z powodu zakrzepów krwi w kończynach dolnych (zakrzepica żył głębokich), w płucach (zatorowość płucna) lub oczu (zakrzepica żył siatkówki),
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na raloksyfen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę. Evista może spowodować uszkodzenie płodu,

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby (np. marskość, łagodna niewydolność wątroby czy żółtaczka zastoinowa),
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek,
- jeśli u pacjenta wystąpiło niewyjaśnione krwawienie z dróg rodnych. Jego przyczyna powinna zostać wyjaśniona przez lekarza prowadzącego,
- w przypadku aktywnego raka macicy. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u pacjentek z nowotworem macicy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evista należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Jeśli pacjent jest unieruchomiony przez pewien czas, na przykład porusza się na wózku inwalidzkim, planowane jest przyjęcie do szpitala, konieczna rekonwalescencja w łóżku po zabiegu operacyjnym lub nieoczekiwanej chorobie wymagającej unieruchomienia, ponieważ może to zwiększać ryzyko zakrzepów (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub zakrzepica żył siatkówki).
- Jeśli pacjent miał udar mózgu lub lekarz stwierdził wysokie ryzyko takiego udaru.
- Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- W przypadku raka piersi, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania leku Evista u pacjentek z tą chorobą.
- Jeśli pacjentka otrzymuje doustną terapię estrogenową.

Wystąpienie krwawienia z dróg rodnych po zastosowaniu leku Evista jest mało prawdopodobne. Dlatego też każde takie krwawienie podczas stosowania leku Evista powinno zostać wyjaśnione przez lekarza prowadzącego.

Evista nie zmniejsza objawów klimakterium, takich jak np. uderzenia gorąca. Evista zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu i frakcji LDL cholesterolu (tzw. „złego cholesterolu”). Zasadniczo nie wpływa na stężenie trójglicerydów i frakcji HDL cholesterolu (tzw. „dobrego cholesterolu”). Jednak w przypadku, jeżeli w przeszłości po stosowaniu estrogenów wystąpiło duże zwiększenie stężenia trójglicerydów, należy o tym poinformować lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evista.

Evista zawiera laktozę.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję laktozy, pewnego rodzaju cukru, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Evista a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku przyjmowania glikozydów naparstnicy lub doustnych leków przeciwwzakrzepowych, takich jak warfaryna, może zaistnieć konieczność dostosowania przez lekarza prowadzącego dawek tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje cholestyraminę, która jest głównie stosowana w celu zmniejszenia stężenia lipidów, ponieważ w takim przypadku lek Evista może nie działać.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Evista jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym. Evista może spowodować uszkodzenie płodu. Nie stosować leku Evista w przypadku karmienia piersią, ponieważ może przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Evista nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Evista

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka na dobę, przyjmowana o dowolnej porze dnia. Przyjmowanie leku codziennie, o tej samej porze dnia, pomoże pamiętać o jego zażyciu. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki przyjmuje się doustnie.

Tabletkę należy połykać w całości. Można ją popić szklanką wody. Tabletki nie łamać ani nie kruszyć przed przyjęciem jej. Złamana lub rozkruszona tabletka może nieprzyjemnie smakować; istnieje też możliwość przyjęcia nieprawidłowej dawki.

Lek Evista należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Lekarz może również zalecić uzupełniające stosowanie wapnia i witaminy D.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Evista

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie przyjęcia większej dawki leku Evista niż zalecana mogą wystąpić kurcze mięśni nóg i zawroty głowy.

Pominięcie zastosowania leku Evista

Należy przyjąć tabletkę jak najszybciej, gdy pacjent sobie o tym przypomni, a następnie stosować jak poprzednio. Nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Evista

Należy zwrócić się do lekarza.

Należy pamiętać o dalszym przyjmowaniu leku Evista tak długo, jak zalecił lekarz. Evista może leczyć osteoporozę lub jej zapobiegać tylko wtedy, gdy pacjent kontynuuje przyjmowanie tabletek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania leku Evista miała łagodny przebieg.

Bardzo częste działania niepożądane (występujące u więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Uderzenia gorąca (epizody rozszerzenia naczyń)
- Objawy grypopodobne
- Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność
- Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi

Częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 pacjentów):

- Bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy
- Kurcze mięśni kończyn dolnych
- Obrzęki dłoni, stóp i nóg (obrzęki obwodowe)
- Kamica żółciowa
- Wysypka
- Łagodne dolegliwości w obrębie piersi, jak ból, powiększenie i tkliwość

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1000 pacjentów):

- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w nogach (zakrzepica żył głębokich)
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w płucach (zatorowość płucna)
- Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepów w oczach (zakrzepica żył siatkówki)
- Zaczernienie i bolesność skóry wokół żył (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych)
- Powstanie zakrzepu krwi w tętnicy (np. udar mózgu, w tym zwiększone ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi

Rzadko podczas stosowania leku Evista zwiększała się aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Evista

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Evista

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek raloksyfenu. Każda tabletka zawiera 60 mg chlorowodoru raloksyfenu, co odpowiada 56 mg raloksyfenu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: powidon, polisorbat 80, laktoza bezwodna, laktoza jednowodna, krospowidon, stearynian magnezu.

Otoczka tabletki: dwutlenek tytanu (E171), polisorbat 80, hydroksypropylometyloceluloza, makrogol 400.

Jak wygląda lek Evista i co zawiera opakowanie

Evista to białe, owalne, powlekane tabletki. Tabletki pakowane są w blistry lub plastikowe butelki. Pudełko z blistrami zawiera 14, 28 lub 84 tabletki. Butelki zawierają 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

SUBSTIPHARM, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, Francja.

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.